

245.11 91CO

HABITAT, SANEAMIENTO Y SALUD

EL COLERA

1



redes

Agua y Saneamiento

ciudad 

centro de investigaciones

245.11-91CO-11207

ciudad 
centro de investigaciones 



redes

Agua y Saneamiento

Dirección: Av. La Gasca 326 y Carvajal

Teléfono: 230192 - 549221

Fax: 593-2-402362 Quito-Ecuador

El Centro de Investigaciones CIUDAD y la Red de Estudios de los Servicios Urbanos en América Latina (REDES) al producir el presente folleto intentan aportar a la lucha de los países del Area Andina vienen desarrollando en relación al cólera. Esta traducción busca difundir el conocimiento de los elementos científicos de esta epidemia, las formas de prevenirla y enfrentarla. Fundamentalmente, está dirigida a médicos, y trabajadores de la salud que enfrentan este problema en los sectores urbanos y rurales.

La coordinación del presente documento traducido por el Centro de Investigación y REDES-Agua y Saneamiento, ha estado a cargo de R. Barreto, y D. Chiriboga y la producción editorial de A. Garcia.

VIBRIO CHOLERAЕ

WILLIAM B. GREENOUGH III

EL COLERA

Traducido por David Chiriboga

Traducción de: Greenough WB III "Vibrio Cholerae" En: Principios y Práctica de las Enfermedades Infecciosas. Editado por Gerald L. Mandell, R. Gordon Douglas Jr., John E. Bennett. 3era Ed. Churchill Livingstone Inc., EBUU., 1990: 1636-1646.

LIBRARY, INTERNATIONAL REFERENCE
CENTRE FOR COMMUNITY WATER SUPPLY
AND SANITATION (IRC)

P.O. Box 98190, 2300 AD The Hague

Tel. (070) 814911 ext 141/142

RN: ISBN 11207

LO: 245.11.9160

Tomado de:

Library of Congress Cataloging-in-Publication Data

Principles and practice of infectious diseases/edited by Gerald L. Mandell, R. Gordon Douglas, Jr., John E. Bennett.- 3rd ed.

p. cm.

Includes bibliographies and index.

ISBN 0-443-08686-9 (single volume)

ISBN 0-443-08710-5 (two-volume set)

1. Communicable diseases. I Mandell, Gerald L. II Douglas, R.

Gordon (Robert Gordon), date. III Bennett, John E. (John Eugene), date.

[DNLM: 1 Communicable Diseases. WC 100 P957]

RCIII P78 1990

616.9-dc20

DNLM/DLC

for Library of Congress

89-15734

CIP

Greenough WB II. "Vibrio Cholerae". En: Principios y Práctica de las Enfermedades Infecciosas. Editado por Gerald L. Mandell, R. Gordon Douglas Jr., John E. Bennett. 3ra. Ed. Churchill Livingstone Inc., EEUU., 1990: 1636-1646.

TABLA DE CONTENIDOS

* PRESENTACION	5
* INTRODUCCION	7
1. DISEMINACION DEL BIOTIPO EL TOR	7
2. ENTEROTOXINA	8
3. EL PATOGENO	10
3.1. Clasificación	10
3.2. Relaciones con las enterobacterias	10
3.3. Características morfológicas	11
3.4. Estructura antigénica	11
3.5. Genética	12
3.6. Enterotoxina	12
4. DETERMINANTES DE LA SUPERVIVENCIA DEL V. CHOLERAЕ	13
4.1. Variaciones en las cepas	13
5. LA ENFERMEDAD	14
5.1. Manifestaciones clínicas	14
5.2. Fisiopatología	16
5.3. Tratamiento	18
6. METODOS DE DIAGNOSTICO	21
7. DEFENSAS DEL HUESPED	23
7.1. Defensas no Inmunológicas	23
7.2. Defensas del Sistema Inmune	23
7.3. Defensas Inmunes Locales	25
7.4. Vacunas	26
8. EPIDEMIOLOGIA Y PREVENCIÓN	28
8.1. Modo de Esparcimiento	28
8.2. Prevención	30
8.3. Rol del Tratamiento	32
9. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	34

THE HISTORY OF THE

REPUBLIC OF THE UNITED STATES OF AMERICA

FROM 1776 TO 1876

BY

W. W. HUNT

AND

W. W. HUNT

W. W. HUNT

W. W. HUNT

W. W. HUNT

W. W. HUNT

W. W. HUNT

W. W. HUNT

W. W. HUNT

W. W. HUNT

W. W. HUNT

W. W. HUNT

W. W. HUNT

* **PRESENTACION**

A partir de marzo de 1991 se reportan en Ecuador los primeros casos de cólera que desencadenaron la epidemia que hasta el momento abarca 15 de las 21 provincias existentes.

La presencia de esta enfermedad no es más que un corolario de la pésima infraestructura sanitaria de nuestro país donde las enfermedades infecciosas e infecto-contagiosas continúan siendo, en su conjunto, la primera causa de morbilidad y mortalidad.

Por lo tanto, lo más importante es entender que la infraestructura sanitaria y el mejoramiento de las condiciones socio-económicas de la población son los elementos determinantes de la presencia o no de este tipo de patologías y que mientras el Estado, las diferentes instituciones gubernamentales y no-gubernamentales dedicadas a actividades de desarrollo y, la sociedad en general, no presten la suficiente atención a las necesidades básicas de la población, todo tipo de epidemias y endemias continuarán azotando a los Ecuatorianos.

La epidemia del cólera reviste una serie de implicaciones que a más de las provocadas por la enfermedad en sí, son de carácter social y económico.

Frente a este problema se deben tomar medidas de emergencia y es en este contexto, en el que existiendo una dificultad real para obtener información actualizada, de una alta calidad técnica y práctica, sobre el tema, que el Centro de Investigaciones CIUDAD ha realizado la traducción de este texto con fines de difusión docente, sin valor comercial, esperando que la lectura del mismo coadyuve en el esfuerzo que se realiza a nivel nacional para intentar controlar esta epidemia.

*Centro de Investigaciones CIUDAD
Quito, Mayo 1991.*

Nota del Traductor

He intentado realizar una traducción lo más precisa posible, en el caso de existir errores estos son de carácter involuntario. Las negrillas y el subrayado utilizados no se encuentran en el texto original, sino que han sido colocados con la finalidad de resaltar ciertos aspectos del mismo que creo son relevantes en el contexto de nuestro país. Los números que aparecen en el texto, a continuación de una barra (⁄), corresponden al número de orden en la bibliografía que se encuentra al final del texto. Se han omitido dos figuras del texto original por razones técnicas de nitidez de la fotografía las cuales se las puede encontrar en el texto original citado en la portada.

David Chiriboga
Médico, Investigador de CIUDAD

VIBRIO CHOLERAE

* INTRODUCCION

Se puede encontrar descripciones de enfermedad y muerte producidas por deshidratación debida a diarrea y vómito inclusive en escritos de Susruta (Sánscrito), Hipócrates, Galeno y Wang Shooho. Existen todavía dudas acerca de cuando fue descrito por primera vez el cólera como una epidemia¹. Es probable que no haya existido una propagación del cólera a muy larga distancia tanto en Europa como en las Américas antes del siglo XIX, a pesar de existir claras descripciones de epidemias en el subcontinente Indú hacia finales del siglo XV, cuando exploradores Portugueses empezaron a relatar sus experiencias en la India. Parecen haberse presentado diseminaciones de la epidemia a países vecinos, incluyendo la China.

En 1817 el cólera irrumpió con una severidad poco usual, con una mortalidad alta, en el área del delta del Río Ganges. En los 5 años siguientes se extendió hacia la mayor parte de Asia y el Medio Oriente. Una segunda ola, que empezó en 1829, alcanzó Europa y América en 1832. Nueva York sufrió fuertemente y, a través de la predilección del cólera por los pobres, se pudo inferir la extensión de la pobreza y la falta de sanidad existentes, las cuales se encuentran estrechamente relacionadas con la epidemia². El hecho de que América Latina no se encontraba libre del problema se encuentra enfatizado en el libro "Amor en los Tiempos del Cólera"³. Desde 1817 hasta principios del siglo XX, se han extendido 6 olas de cólera a través del mundo. Desde entonces, hasta los inicios de la década de los '60, la enfermedad ha disminuido, manteniéndose regularmente solo en Asia del sur.

1. DISEMINACION DEL BIOTIPO EL TOR

En 1905, Gotschlich aisló 6 cepas peculiares de Vibrio Cholerae de los cadáveres de peregrinos a la Mecca a quienes se les mantuvo en cuarentena en el Campo de El Tor⁴. Estas cepas que producían hemolisinas, habían provocado casos típicos de cólera y aglutinaban en la reacción sérica del serotipo clásico. De todas maneras, no fue hasta 1961, cuando el biotipo El Tor produjo una epidemia de mayores proporciones en las Filipinas, que se dió un acuerdo general de que el Vibrio Cholerae hemolítico era el responsable de la enfermedad humana epidémica severa⁵. Antes de 1961, la variante El Tor causó

epidemias solamente en Sulawesi (Celebes). Desde entonces este biotipo se ha diseminado a lo largo de Asia⁶, el Medio Oriente, Africa⁷ y recientemente a ciertas partes de Europa. Hasta el momento, el continente Americano se ha encontrado libre de la enfermedad, aunque en situaciones aisladas, se lo ha detectado en Estados Unidos y en Brasil.

Existen algunas características de la cepa El Tor que han permitido su diseminación a través del mundo, así como lo han hecho otras cepas anteriores. A pesar de ser totalmente capaz de producir la toxina del cólera y de causar la enfermedad humana severa, la relación casos por portadores es mucho menor que en el cólera debido al biotipo "clásico" (1:30-100 para El Tor versus 1:2-4 para el "clásico")^{8,9}. Además, la duración del período de contagio luego de una infección y la supervivencia de los microorganismos en el medio ambiente parecen favorecer al biotipo El Tor. En la "cuna" del cólera, el Delta del Ganges, la variante El Tor, solo apareció a partir de 1969, reemplazando al biotipo "clásico" en 1974¹⁰, por lo tanto, se podría decir que se produjo el desalojo del biotipo clásico en su "cuna".

En 1982 volvió a aparecer el biotipo clásico en Bangladesh, pero con una nueva capacidad, no solo que producía una enfermedad más severa con tasas de hospitalización más elevadas, sino que rápidamente reemplazó al biotipo El Tor, que parecía estar bien

atrincherado¹¹⁻¹³. En la fase temprana de la epidemia de 1983, aunque todavía se encontraba presente El Tor, predominaba la nueva cepa clásica. Hasta el momento en que se escribió este artículo, ningún otro país ha reportado un reaparecimiento importante de *V. Cholerae* Clásico, aunque se han encontrado algunos casos aislados¹⁴.

2. ENTEROTOXINA

La idea de que los síntomas del cólera eran provocados por una toxina, tiene, en verdad, sus raíces en los escritos de John Snow¹⁵.

Parecería que el veneno del cólera, cuando se reproduce en una cantidad suficiente, actúa como un irritante en la superficie del estómago y del intestino, o lo que es más probable, saca líquido de la sangre que circula en los capilares, a través de un poder análogo a aquel mediante el cual las células epiteliales de varios órganos sustraen las diferentes secreciones en el cuerpo sano.

Es difícil encontrar hoy en día una aseveración más precisa acerca de la toxina

del cólera y su modo de acción. Esto no quiere decir que desde los tiempos de John Snow no haya existido ningún progreso; al contrario, se ha recogido mucho conocimiento que ha confirmado sus brillantes intuiciones. En 1953, De, demostró por primera vez la actividad enterotóxica en un filtrado, libre de células, de cultivos de *V. Cholerae* en el intestino ligado de conejos¹⁶ y posteriormente lo hicieron Datta y Habba en 1955, en conejos pequeños¹⁷. Los estudios comparativos acerca de la capacidad productora de toxinas por parte de las diferentes cepas de *V. Cholerae* empezaron a partir de los estudios de De, en 1959¹⁸. Diez años más tarde se establecieron métodos para la preparación y purificación de la toxina del cólera¹⁹.

Simultáneamente se demostró que la toxina estimulaba la secreción activa de cloro en el intestino delgado, de tal manera que simulaba exactamente y competía con el estímulo que incrementaba el nivel de AMP cíclico en este sistema²⁰. En un año, tres laboratorios, independientemente, demostraron que la toxina del cólera incrementaba los niveles de AMPc al elevar los niveles de adenil ciclasa en la mucosa intestinal de los conejos²¹⁻²³. Poco después se demostró que sucedía lo mismo en el intestino humano durante el cuadro clínico del cólera²⁴. A partir de estas observaciones, ha existido una rápida proliferación de estudios que confirman que la toxina del cólera activa la adenil ciclasa en todos los tejidos que poseen esta enzima. Este efecto puede ser observado en el tejido intacto y depende de la presencia de un receptor específico, el gangliósido monosialosílico (gangliósido GM1)^{25,26}.

La toxina ha sido caracterizada y contiene subunidades de unión de 11500 daltons(B), una subunidad activa de 23 a 24000 daltons(A1) y una pieza puente de 5-6000 daltons(A2) que une el segmento A1 con 5 subunidades B. El estado actual del conocimiento acerca de la estructura y la función de esta toxina ha sido muy bien revisada^{27,28}. La importancia de esta toxina se extiende mucho más allá de la enfermedad que produce, ya que se ha convertido en la herramienta básica para asistir en el esclarecimiento de la manera en la cual funcionan la adenil ciclasa y el sistema de nucleótido cíclico. También se han establecido paralelismos entre la toxina del cólera y otras toxinas bacterianas. Una vez que la toxina ha entrado en la célula, la subunidad A transfiere, enzimáticamente, la ADP-ribosa del NAD citosólico a una proteína (Ns) que regula el sistema de adenil ciclasa, el cual se encuentra localizado en la membrana plasmática de las células de los mamíferos²⁹.

También es claro que la bacteria *Escherichia Coli* puede producir una toxina muy similar a la toxina del cólera; tanto en estructura como en modo de acción^{27,28}. Otros vibrios, que no aglutinan en los clásicos sueros que sirven

para clasificar las formas Ogawa e Inaba, también producen una enterotoxina similar a aquella de *V. Cholerae*³⁰. Otras bacterias que producen diarrea pueden producir sustancias estimulantes de la adenil ciclasa como en el caso de las infecciones por *Salmonella*³¹.

El DNA que codifica la toxina activadora de la adenil ciclasa en el caso de *E. Coli* (toxina termolábil), está localizado en un plasmidio que puede ser transferido a otros *E. Coli* y talvez a otras bacterias entéricas³². Indudablemente existen relaciones estrechas entre la codificación genética de la toxina de *V. Cholerae* y la de otros vibrios o bacterias entéricas, pero todavía no han sido documentadas. Se ha sugerido que la codificación genética de la toxina de *V. Cholerae* está determinada cromosómicamente³³.

Al momento se encuentra desarrollándose rápidamente la información acerca de la codificación genética de la toxina del cólera que estimula la adenilciclasa y los genes reguladores del genoma codificador estructural³⁴⁻³⁶.

3. EL PATOGENO

3.1. Clasificación

Los vibrios son parte de los organismos de las aguas de superficie alrededor del mundo. Su taxonomía es rápidamente cambiante. Esto es particularmente cierto con respecto a aquellos vibrios que podrían estar asociados con enfermedades diarreicas humanas. Los dos patógenos humanos más importantes son *V. Cholerae* y *V. Parahemolyticus*. Los mecanismos por los cuales estos dos organismos producen diarrea son completamente diferentes; El *V. Parahemolyticus* es un organismo invasivo que, primariamente afecta al colon, mientras que el *V. cholerae* no es invasivo y afecta al intestino delgado a través de la secreción de una enterotoxina.

De todas maneras, el serotipo de *V. Cholerae* que causa la enfermedad epidémica humana tiene solamente 3 determinantes, los cuales son antígenos somáticos o O (Tabla1). Los vibrios de otros serogrupos pueden, esporádicamente causar enfermedad en los humanos, pero por lo general no se los asocia con epidemias de enfermedad diarreica humana. A pesar de esto^{37,38}, algunos de ellos pueden provocar una enfermedad similar al cólera y además producir una enterotoxina similar a la del cólera³⁰. Se considera cada vez más importante el entender las relaciones potenciales que podrían existir entre los marcadores antigénicos actualmente utilizados para identificar al *V. Cholerae*, la causa del cólera epidémico y otros vibrios que parecen estar estrechamente relacionados y que se pueden encontrar en todo el mundo³⁹.

3.2. Relaciones con las enterobacterias

El *Vibrio Cholerae* se encuentra estrechamente relacionado con otros miembros de las enterobacterias. Difiere de estas en que, tal como es aislada de los humanos con cólera, el organismo es un bastón más bien curvo antes que recto, es oxidasa positivo, crece muy bien en medio alcalino en la presencia de sales biliares y produce una neuroamidasa que tiene la intrigante propiedad de degradar los gangliósidos a la forma monosialosilica, la cual es el receptor específico para la toxina del cólera. La resistencia a los antibióticos puede ser transmitida entre el *V. Cholerae* y otras enterobacterias. Al momento se han observado cepas que presentan resistencia a múltiples antibióticos⁴⁰.

3.3. Características morfológicas

La forma característica, con un flagelo polar único se la puede apreciar en la figura 1. Los vibrios son pequeños (1.5-3.0 micras por 0.5 micras), son gramnegativos y de forma curva. La característica motilidad del germen hace necesaria una prueba de inmovilización para su identificación⁴¹. En un cultivo se forman muchas variantes, incluyendo formas espirales, que anteriormente se las clasificaba como *Spirillaceae*.

FIGURA 1
Microfotografía electrónica del *V. Cholerae* (x50.000)

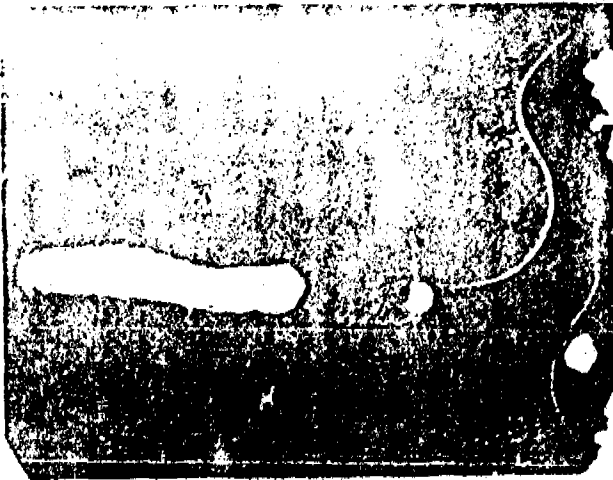


TABLA 1
DETERMINANTES ANTIGENICOS DEL V. CHOLERAЕ

Serotipo	Antígenos O
Ogawa	A,B,
Inaba	A,C,
Hikojima	A,B,C,

3.4. Estructura antigénica

Los antígenos flagelares (H) son comunes a muchos vibrios y los antisueros de los que se dispone no tienen la capacidad de distinguir entre los vibrios que causan la enfermedad humana y los vibrios del agua.

Los antígenos somáticos pueden diferenciar a los V. Cholerae Ogawa, Inaba e Hikojima, los cuales son los responsables de las epidemias. (Tabla 1)

En los aspectos restantes la estructura de V. Cholerae es análoga a la de los otros miembros de la familia de las enterobacterias. Se pueden preparar antisueros contra vibrios que no sean aglutinados por los sueros anti-A, anti-B o anti-C. Estos sueros pueden servir para identificar cepas específicas. No se ha desarrollado todavía un marco conceptual coherente para llegar a una clasificación que tenga un reconocimiento internacional, pero hasta el momento se conocen más de 100 tipos. Así como en otras bacterias gram negativas, en esta se encuentra presenta una "endotoxina" y produce además una serie de antígenos solubles entre los que se incluye la enterotoxina. Se conocen menos detalles acerca de la estructura química de V. Cholerae que la de Salmonella o E. Coli, pero al momento se han descrito algunas propiedades únicas⁴². Las variaciones en los marcadores característicos ocurren tanto in vivo como in vitro⁴³. Estos cambios y sus implicaciones todavía no se comprenden bien, pero levantan la pregunta acerca de la reversión de las cepas no-epidémicas a cepas epidémicas clásicas y viceversa.

3.5. Genética

Algunos de los grupos morfológicamente distintivos de los organismos que conocemos como vibrios parecen poseer relaciones genéticas estrechas, como

se puede observar en la información acerca de la composición de ADN y de la reasociación^{44,45}. Por otro lado, otros organismos que actualmente son clasificados como vibrios, como es el caso de *V. Parahemolyticus*, no parece tener una relación cercana con *V. Cholerae*, tampoco su comportamiento en la enfermedad humana parece estar muy relacionado, excepto por el hecho de que ambos microorganismos afectan al intestino. Así mismo, su relación con los vibrios de agua puede ser muy similar como completamente opuesta.

Los vibrios pueden experimentar cambios genéticos por mutación, transformación, transducción y conjunción. Se puede utilizar una serie de vibriófagos con fines de tipificación. El conocimiento acerca de los genomas y los plasmidios continúa avanzando rápidamente³⁴⁻³⁶.

3.6. Enterotoxina

La enterotoxina que media la enfermedad producida por *V. Cholerae* ha sido completamente caracterizada en términos de su composición química, secuencia de aminoácidos y configuración molecular²⁷. Se compone de 5 subunidades de enlace "B" dispuestas en una forma circular; una subunidad de enlace A2 que se une a la subunidad A1 activa, la cual, junto con el complejo, estimula la adenilciclasa. La subunidad A1 se encuentra unida a la A2 mediante un enlace de disulfuro. Se ha logrado visualizar la molécula. Se conoce la secuencia de la subunidad B, determinando que su peso es de 11500 daltons y se ha publicado una secuencia parcial de las subunidades A1 y A2 (figura 2). Se conoce bastante bien su modo de acción y existen similitudes interesantes con otras toxinas bacterianas que interactúan con el NAD²⁷.

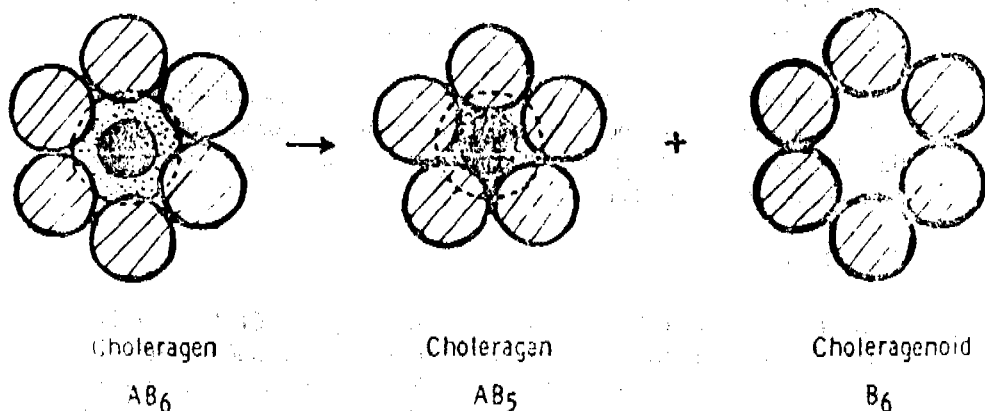
Se ha reportado la existencia de una enterotoxina de *V. Cholerae*, recientemente descubierta, en variantes no "toxigénicas" y en cepas de las cuales ha sido eliminado el gen correspondiente a la toxina estimulante de la adenil ciclasa⁴⁷.

4. DETERMINANTES DE LA SUPERVIVENCIA DEL *V. CHOLERA*

Aunque otros animales pueden ser infectados experimentalmente con *V. Cholerae*, no hay evidencia de que exista un portador de la enfermedad que no sea humano. Cuando el *V. Cholerae* es excretado en el agua, éste solo puede sobrevivir por un corto periodo (4-7 días) y menos aún cuando se encuentra en presencia de otras bacterias con las que entra en competencia. No soporta el secado ni tampoco condiciones levemente ácidas. Sobrevive más fácilmente en agua salobre que en agua dulce. A pesar de que se considera

FIGURA 2
 Modelo postulado de la toxina del cólera
 (tomado de Lai et al.\98, con permiso).

Vibrio cholerae



al agua como la principal fuente de diseminación, los alimentos han estado implicados en algunas ocasiones\48. Existen diferencias importantes en lo que se refiere a la supervivencia en el medio ambiente entre los biotipos de *V. Cholerae* "clásico" y "El Tor", donde la cepa "El Tor" sobrevive por períodos más largos, tanto en el huésped como en la naturaleza\5,48,49.

La nueva cepa clásica que apareció en Bangladesh en 1982, ha adquirido una habilidad "mejorada" para sobrevivir por períodos más prolongados en competencia con la cepa El Tor existente\50.

En una revisión reciente, la atención se ha focalizado en la capacidad de *V. Cholerae* para soportar divisiones reductivas y lograr formas ultraméricas que no pueden ser recuperadas por métodos de cultivo ordinarios. Esta propiedad, compartida por otros enteropatógenos, podría tener importancia en relación a los períodos de latencia entre cada brote\51.

4.1. Variaciones en las cepas

Existen algunas variaciones de *V. Cholerae* en la naturaleza. En las áreas

endémicas, a lo largo de un período relativamente corto de años, los vibrios cambian entre los serotipos Ogawa e Inaba⁵². Cambios similares se pueden observar también in vitro⁵². Además se ha observado una transformación a una variante áspera, tanto en cultivos viejos así como in vivo⁴³. La pregunta crucial que se mantiene sin respuesta es si es que existe un reservorio de *V. Cholerae* oculto en la naturaleza en un nicho ecológico aún no descubierto⁵³ que podría convertirlo en cepas epidémicas a través de cambios genéticos bajo condiciones adecuadas. En un ciclo más largo en la historia podría ocurrir un cambio de biotipo. Durante las dos últimas décadas hemos observado el desplazamiento del biotipo "clásico" por una variante que aglutina en los sueros Ogawa e Inaba pero que tiene un patrón diferente de susceptibilidad para con los bacteriófagos y que puede hemolizar los glóbulos rojos⁵². A partir de 1982, en Bangladesh, una nueva variante clásica, que inicialmente desplazó a la actualmente atrinchada (El Tor), ahora coexiste con ella¹¹⁻¹⁴.

5. LA ENFERMEDAD

5.1. Manifestaciones clínicas

El cólera puede presentarse como asintomático, como una diarrea leve o como el típico síndrome "fulminante", el cual será discutido en esta sección. En sus manifestaciones más extremas el cólera es, entre las enfermedades que se conocen, una de las más rápidamente fatales. Una persona sana puede volverse hipotensa en la primera hora del apareamiento de los síntomas y puede morir en 2 ó 3 horas si no recibe tratamiento. Normalmente la enfermedad progresa desde la primera deposición líquida hasta el estado de shock en 4-12 horas, llegando a la muerte en un tiempo que va de 18 horas a varios días. Los primeros síntomas del cólera son un incremento en la peristalsis, la cual puede ser manifestada por el paciente como una sensación de llenura o un gorgojo en el abdomen. A continuación aparece la primera deposición acuosa, la cual no tiene la apariencia típica de "agua de arroz" a la cual tanto se hace referencia en relación al cólera. Luego de varios movimientos acuosos, las heces toman esta típica apariencia y pierden el mal olor, excepto por un leve olor como a pescado.

Todos los síntomas y signos del cólera derivan de la depleción de agua y sales desde los espacios corporales intravascular y extracelular por intermedio de una pérdida hacia la luz intestinal. La composición de las heces en el cólera varía de acuerdo a la tasa de pérdida corporal pero, promedialmente tiene la composición que se muestra en la tabla 2.

TABLA 2
COMPOSICION DE LAS HECE EN EL COLERA*

	Concentración (mEq o mmoles/litro)			
	Na+	K+	Cl-	HCO ₃ -
Adultos	135	15	100	45
Niños	105	25	90	30

* Cuando la tasa de pérdida es de 50 ml/Kg/24 horas o más.

Antes de disponer de una terapia de sustitución adecuada, la descripción del cólera incluía una atención detallada a todas las etapas de la deshidratación y del shock hipovolémico y a las reacciones corporales en aquellos períodos de supervivencia prolongados caracterizados por una circulación pobre e isquemia. Si el paciente es tratado adecuadamente, luego de que los signos y síntomas iniciales han sido aliviados por medio de una sustitución adecuada de la pérdida de volumen, solo se observará diarrea. Las soluciones para reposición intravenosa se listan en la tabla 3.

TABLA 3
SOLUCIONES PARA REPOSICION INTRAVENOSA

	Concentración (mEq o mmoles/litro)				
	Na+	K+	Cl-	HCO ₃ -	Glucosa
STD	118	13	83	48	50
S. Dhaka	134	13	99	48*	0
Lactato Ringer 131	4	109	29	0	

* El acetato puede ser sustituido por bicarbonato para tener una solución más estable; acetato anhidro de sodio 3.9g/litro o, 6.5g/litro si se usa el hidrato triple.

STD: Solución para el Tratamiento de la Diarrea

S. Dhaka: Solución de Dhaka (5/4/1), 5g de NaCl, 4g de NaHCO₃ y 1g de KCl.

Por lo general el vómito se encuentra presente en las etapas tempranas del cólera y reviste una particular importancia con respecto a la reposición oral de los líquidos perdidos. Existe poco dolor abdominal en el cólera y la mayor parte de la ansiedad, calambres musculares, sed y sensación de desmayo se encuentran directamente relacionadas con la tasa de pérdida de líquido. En raras ocasiones puede aparecer un fleo al inicio de la enfermedad. En tales casos puede existir un shock profundo y deshidratación sin diarrea. En esta situación el cólera puede semejar una obstrucción intestinal aguda. En la literatura antigua a este cuadro se lo conocía como "Cólera Sicca". Este cuadro puede matar con una rapidez particular, ya que el médico puede perder de vista la gran cantidad de líquido que pueden secuestrar los intestinos grueso y delgado.

Inicialmente no existe una diferencia real entre el cólera y las diarreas acuosas agudas debidas a E. Coli enterotoxigénico o a vibrios "no-coléricos". De todas maneras, si el cólera no es tratado con antibióticos, la diarrea continuará por mayor tiempo con pérdidas sostenidas de grandes volúmenes. En el extremo más severo del espectro de enfermedad no es raro que una persona elimine el 100% de su peso corporal en 4 a 7 días de diarrea⁵⁴.

Las complicaciones que ocurren en el cólera pueden ser predecidas según la naturaleza de la enfermedad, con una excepción, la cual, en el caso de los niños, es muy importante. La alteración del nivel de conciencia es la regla en el cólera, pero el estado mental se caracteriza por ser de cierta manera un estado "indiferente". Los pacientes con cólera, inclusive aquellos en quienes no se puede detectar la presión sanguínea, pueden ser despertados y pueden dar información lúcida y precisa como la hora, lugar y nombre. En los niños, ocasionalmente uno puede observar estados de inconciencia o convulsiones. Este puede ser un signo de hipoglicemia. Ya que esto tiene implicaciones terapéuticas obvias, uno tiene que estar alerta a tal situación. También puede ocurrir una hipoglicemia con alteraciones leves en el estado de conciencia. La causa por la que bajan los niveles sanguíneos de glucosa esta lejos de ser conocida y no se encuentra necesariamente relacionada con estados de desnutrición grave⁵⁵.

Las alteraciones electrolíticas son la siguiente complicación más común y pueden manifestarse también como alteraciones en el nivel de conciencia que no pueden ser justificadas por la severidad de la diarrea. La alteración más frecuente en los niños de los trópicos es la hipocalemia, cuyas manifestaciones incluyen fleo intestinal, debilidad y arritmias cardíacas. Si se han administrado en casa o en algún otro sitio, soluciones inadecuadas, puede existir una hipernatremia o una intoxicación hídrica. Si la acidosis no es tratada en los casos

severos, puede llevar a un síndrome fatal, difícil de solucionar⁵⁶. Por lo general la insuficiencia renal se encuentra asociada con una hidratación inadecuada y con la administración previa de soluciones pirogénicas o de drogas varias o estimulantes antes de la rehidratación. Por lo general es reversible sin requerir diálisis.

La combinación de estados de conciencia deprimidos con vómito conlleva un alto riesgo de aspiración con las consiguientes secuelas. Debe tenerse cuidado al tratar estos pacientes para evitar este riesgo.

5.2. Fisiopatología

El cólera es una enfermedad tóxica, ya que el organismo, *V. Cholerae*, nunca penetra en ningún tejido del cuerpo. Es tragado, sea con agua o alimentos. Debe sobrevivir el paso a través del estómago para colonizar el intestino delgado, a pesar de que *V. Cholerae* es extremadamente sensible al ácido. En el intestino delgado debe encontrar condiciones adecuadas de cultivo para poder proliferar. Existen algunas características en la patogenia de *V. Cholerae* que se convierten en determinantes importantes del proceso de colonización. Estas incluyen motilidad, quimiotaxis, producción de toxinas y el(los) todavía desconocido(s) factor(es) de adhesión para la colonización^{57,58}. Una vez que el organismo ha penetrado la capa mucosa y ha empezado a colonizar el revestimiento epitelial del intestino, este (el intestino) empieza a secretar una solución alcalina rica en bilis, la cual provee del medio de crecimiento ideal para el vibrio. La toxina estimulante de la adenil ciclasa secretada por el vibrio se une fuertemente a los receptores del gangliósido GM1 de las células de revestimiento y continúa ejerciendo su efecto por muchas horas. Una vez que se ha unido con el receptor tisular no puede ser "lavado", aunque la solución contenga el anticuerpo específico.

El mecanismo de acción de la toxina ha sido discutido, mas no su especificidad celular en términos de su efecto secretorio. Es probable que la principal fuente de secreción en el intestino sean las células de las criptas del intestino delgado. Las células de la punta de las vellosidades se ocupan principalmente de la absorción. El mecanismo en sí de la pérdida de líquido demanda un conocimiento completo del mecanismo normal de paso de iones en los diferentes revestimientos celulares del intestino. La información extraída de los estudios del cólera han incrementado esta comprensión⁵⁹. Probablemente todos los niveles del intestino se encuentran afectados por la toxina del cólera. Lo que se puede observar en las heces coléricas es el resultado final neto de un estímulo inespecífico de la adenil ciclasa en todas las células epiteliales. El duodeno tiene

la menor capacidad de absorción, por lo tanto, por unidad de longitud, es el segmento que más fluido pierde^{60,61}. El colon tiene la mayor capacidad de absorción y la menor capacidad secretoria, entonces es el que menos contribuye en la pérdida de líquido en el cólera.

A más de la pérdida de líquido es muy probable que la toxina del cólera accione una serie de mecanismos distintos. Dado que el intestino es un órgano endócrino muy complejo y que muchas hormonas son gobernadas por los niveles de los nucleótidos cíclicos en los tejidos que los secretan, es muy probable que la toxina del cólera desorganice los delicados sistemas humorales integrados que coordinan la función intestinal normal en formas que no han sido todavía definidas. Las restos de mucosa presentes en las heces, que son las responsables del "arroz" del "agua de arroz", sugieren que la descarga de moco de las células de la capa intestinal es debida a la toxina del cólera. La información indica que en los pacientes con cólera existe una disminución en la capacidad para producir ácido gástrico⁶², debida, posiblemente, a que el vibrio tiende a elegir personas que tienen una baja capacidad para producir ácido o porque la enfermedad afecta la regulación de la secreción de ácido gástrico. Por lo tanto, aunque las principales características de la pérdida de líquido en el cólera se han descubierto en un grado considerable, existen todavía muchas otras que deben ser descritas. Estas se encuentran supeditadas a un conocimiento mejorado de los mecanismos de control humoral del intestino.

5.3. Tratamiento

El tratamiento del cólera es extraordinariamente simple, tanto en su concepto como en su ejecución. La pérdida de agua y de sales en las heces del cólera deben ser reemplazadas en cantidades y concentraciones comparables. Excepto en los casos más severos, la reposición debe realizarse por vía oral. Las soluciones para reposición oral se encuentran listadas en la tabla 4.

No puede ser enfatizado con la suficiente fuerza el hecho de que cuanto antes se pueda iniciar la reposición, existirán menos oportunidades de complicaciones secundarias a la severa depleción de volúmen. Los sobres de sales y una sustancia portadora como la glucosa en las cantidades correctas para mezclarlas con un volumen dado de agua deberían ser administradas tan pronto como se evidencie que la diarrea tiene una severidad tal que amenaza la vida del paciente. Este tratamiento no requiere de un médico, enfermera o ningún tipo de trabajador de la salud. Requiere que las personas que podrían estar en riesgo tengan el suficiente conocimiento para realizar lo adecuado. Si no se

encuentra disponible un sobre de sales, se puede utilizar sal y azúcar de acuerdo a las cantidades indicadas en la tabla 4.

TABLA 4
SOLUCIONES PARA REPOSICION ORAL

	PESO EN GRAMOS DE SALES PARA ANADIR A UN LITRO DE AGUA	CONCENTRACION (mEq o mmoles/l)				
		Na+	K+	Cl-HCO ₃ -	Gluc.	
Solución OMS						
NaCl	3.5	90	20	80	30	111
NaHCO ₃	2.5					
KCl	1.5					
Glucosa	20					
Solución Casera						
NaCl	5	85		85		111
Glucosa*	20					

* Puede ser sustituido por 40 g/litro de sacarosa o por 30-80 g/litro de polvo de arroz.

Recientemente se ha demostrado que el arroz puede sustituir a la glucosa o a la sacarosa para preparar una solución de rehidratación oral efectiva⁶³. Todos los casos, excepto los más severos, pueden manejarse solamente con terapia de reposición oral.

La terapia de reposición intravenosa es requerida cuando el volumen de excreción de heces excede los 100 ml/kg/24h ó 7 litros por día en una persona de 70 kg. También se requiere de la terapia intravenosa cuando un paciente ha caído en shock⁶⁴. Las soluciones que se pueden utilizar están listadas en la tabla 3. Cuando un paciente se encuentra en shock y ha estado defecando mucho, existe una real emergencia. Se debe realizar una estimación de la cantidad de líquido perdida, utilizando la guía dada en la tabla 5.

TABLA 5
HALLAZGOS CLINICOS PARA ESTIMAR LA DEPLECION DE
VOLUMEN DE LIQUIDO EN EL COLERA

Hallazgo	Depleción (en % de peso corporal)		
	0-3	4-8	8-12
Pulsos centrales	fuerte	fuerte	débil
Pulsos periféricos	fuerte	débil	ausente
Turgencia de piel	normal	disminuída	pobre
Ojos	normal	poco hundidos	hundidos
Músculos	normal	calambres +/-	calamb.severos
Apariencia	alerta,poca sed	alerta, sediento	Agitado, muy sediento
Flujo de orina	normal	reducido	ausente

Inicialmente el déficit debe ser reemplazado tan rápido como sea posible a través de un catéter número 18 colocado en una vena grande. De esta manera se pueden administrar aproximadamente 1000ml en 10-15 minutos, en la mayoría de los casos, se puede completar la hidratación inicial en una hora. El período inicial es el más crítico y no debe perderse el tiempo tratando de saltarse algún paso. Cualquier vena puede ser abordada rápidamente. En nuestra experiencia en Dhaka, el orden de preferencia es el siguiente: Primero, las venas periféricas del brazo -si la vasoconstricción no es muy importante-; segundo, las venas yugulares externas (tanto en adultos como en niños); tercero, las venas femorales y cuarto, en los niños, las venas del cráneo. La vena femoral puede servir para una infusión muy rápida de los primeros uno o dos litros hasta que se pueda disponer de un sitio más estable. Debe tenerse cuidado de preparar adecuadamente la piel para prevenir una infección. Inclusive cuando un paciente parece no tener latido cardíaco, vale la pena llevar a cabo una rápida infusión, ya que en los pacientes con cólera casi terminal el corazón es inaudible y los pulsos se encuentran virtualmente ausentes. Durante la terapia se debe monitorizar los pulso central y periférico para que sirvan como una guía de la velocidad inicial de infusión. La presión sanguínea es de poca utilidad ya que las arterias periféricas se encuentran contraídas mientras que los pulsos centrales se mantienen. Se deben chequear las bases pulmonares en busca de signos de congestión, especialmente en pacientes que no han recibido atención médica previa y en aquellos que presentan una acidosis

de larga evolución⁵⁶. Cuando la hidratación inicial ha sido exitosa, hay que realizar un balance hídrico. En los casos severos es mejor dejar la vía intravenosa colocada mientras se determina si el paciente es capaz de compensar sus pérdidas por vía oral.

Los antibacterianos disminuyen la duración de la diarrea y por lo tanto reducen la pérdida de líquidos en el cólera. La tetraciclina y sus congéneres son las drogas de elección en la mayoría de los casos. Una dosis de 250 mg cada 6 horas por 3 a 5 días se la considera adecuada. En el embarazo el cólera tiende a llevar al aborto y parece estar indicado utilizar un antibiótico efectivo a pesar de no existir una evidencia contundente de que el uso de antibióticos disminuya la tasa de pérdidas fetales. La ampicilina 250 mg cada 6 horas por 5 días es probablemente el agente más seguro en el embarazo. Otros agentes antimicrobianos efectivos son el cloranfenicol, trimetoprim-sulfametoxazol, furazolidona y la doxiciclina. Con el apareamiento de resistencias a múltiples antibióticos la furazolidona es cada vez de mayor utilidad. No existe todavía mayor información acerca de las oxiquinolonas, las cuales deberían ser útiles.

La complicación más importante del cólera, que amenaza la vida del paciente y que se debe reconocer tempranamente es la hipoglicemia. Cualquier alteración en el estado de conciencia, particularmente en un niño pequeño o en un bebé debe asumirse como consecuencia de este problema y tratada de acuerdo a los mejores métodos para manejar la hipoglicemia. Esto incluye la infusión intravenosa de 3 a 4 ml/kg de glucosa al 25% a manera de bolo y luego añadir glucosa a la infusión para proveer 10mg/kg/h. En tales casos se debería determinar los niveles sanguíneos de glucosa y si es posible monitorizarlos.

Las alteraciones electrolíticas son los siguientes problemas más comunes en el tratamiento del cólera. Por lo general, clínicamente se presentan como alteraciones en el estado de conciencia o convulsiones, especialmente en los casos de un nivel alto o bajo de sodio plasmático. Cuando existe acidosis pueden aparecer también, en los casos severos, alteraciones en el estado de conciencia, hiperventilación severa y angustia, frecuentemente asociados a un síndrome de distress respiratorio sintomático. En el caso de una depleción de potasio, puede aparecer irritabilidad o inclusive un poco de obnubilación e fleo, el cual provoca una distensión abdominal importante y una incapacidad para tomar las soluciones de reposición por vía oral, aparte de una marcada debilidad. Para un diagnóstico y tratamiento precisos de estas complicaciones es muy útil realizar un seguimiento de los niveles séricos de los electrolitos. Cada uno de los electrolitos debe ser corregido con precisión para evitar cambios rápidos en los niveles de

sales y de agua a través de tejidos tales como el cerebro, para prevenir complicaciones catastróficas asociadas con el edema cerebral. La solución de reposición oral es ideal para realizar una corrección gradual de la hipo o hipernatremia.

La insuficiencia renal debe tratarse conservadoramente. En la mayoría de los casos inclusive se tendría que realizar un reemplazo temprano modesto de potasio, en caso de anuria, para proteger al paciente de las arritmias cardíacas. Rara vez se necesita diálisis y por lo general los pacientes son capaces de comer suficientes calorías a manera de carbohidratos para minimizar la ruptura de las proteínas tisulares.

Por lo general el cólera en los últimos años se ha presentado en zonas del mundo donde la aterosclerosis es rara. Cuando esta enfermedad ha azotado poblaciones en Europa tales como Italia o Portugal existe un riesgo añadido de infarto del corazón, cerebro o riñón, debido a la pobre perfusión a través de las arterias enfermas. En tales situaciones la terapia de reposición de líquidos temprana y efectiva es aún más urgente. Esto es particularmente importante debido a que cuando el cólera entra en una nueva área no endémica, la tasa de ataque es similar en todos los grupos de edad, mientras que en las áreas endémicas los afectados, por lo general, son niños pequeños.

6. METODOS DE DIAGNOSTICO

No es necesario realizar un diagnóstico bacteriológico para tratar el cólera o cualquiera de las diarreas acuosas relacionadas, ya que los líquidos perdidos del tracto intestinal tienen aproximadamente la misma composición, dada una tasa equivalente de excreción de heces, sin importar la etiología. El diagnóstico clínico se basa en la historia de un inicio agudo y de heces acuosas en ausencia de fiebre alta o de mucho dolor abdominal. El tratamiento se basa solamente en la estimación del grado de deshidratación por métodos clínicos y/o de laboratorio.

Cuando se examina microscópicamente las heces no se encuentran características muy distintivas. Se pueden observar números limitados de célula blancas y rara vez glóbulos rojos y cuando existe parasitosis endémica se pueden encontrar huevos y helmintos o protozoos. La manera más rápida y efectiva de reconocer específicamente el cólera es a través del microscopio de campo oscuro o de fase. Si se observa las heces del cólera en un campo oscuro se pueden ver los vibrios en grandes cantidades con una motilidad característica que da la apariencia de estrellas "fugaces". Si no se cuenta con antisueros y uno

observa la motilidad característica del vibrio o del campylobacter, no es posible distinguir, por las características de motilidad, a aquellos vibrios que se aglutinan en el antisuero de Ogawa o de Inaba, de los organismos que no lo hacen. Si existe una epidemia, lo más probable es que lo que se ve en el microscopio sea un verdadero *V. Cholerae*, ya que los así denominados vibrios "no coléricos", no causan la enfermedad epidémica. Si se dispone de los antisueros clásicos para Ogawa e Inaba los vibrios muy móviles serán totalmente inmovilizados al añadir el antisuero homólogo específico y se puede realizar un diagnóstico inmediato⁴¹.

Los cultivos se pueden realizar sea directamente de las heces o con la ayuda de un hisopo rectal. Existen muchos medios en los cuales el *V. Cholerae* crecerá fácilmente y cada uno tiene sus ventajas (tabla 6). De todas maneras, parece mejor utilizar un medio relativamente inhibitorio, el cual disminuirá el exceso de crecimiento de otra microflora y, un medio del cual las colonias puedan ser recogidas y directamente probadas con aglutinación por deslizamiento.

TABLA 6
MEDIOS DE CULTIVO PARA *V. CHOLERA*

Características			
Medio agar	Inhibitorio	Apariencia de la colonia	Aglutinación directa/placa
Gelatina	No	Clara, anillo nebuloso	Si
Extracto de carne	No	Clara, grisácea	Si
MacConkey	Si	Clara	No
Monsur	Si	Centros negros	Si
TCBS	Si	Amarilla	No

Cuando se busca la causa de un caso clínico no epidémico sería deseable también descartar la presencia de otros vibrios "no coléricos"³⁷ y *E. Coli* enterotoxigénica. Desafortunadamente ninguno de estos organismos puede ser fácilmente reconocido como el patógeno sin recurrir a la elaboración de reacciones serológicas controversiales o a la prueba de la capacidad para producir enterotoxinas.

7. DEFENSAS DEL HUESPED

7.1. Defensas no Inmunológicas

Para que el *V. Cholerae* pueda liberar su toxina en el revestimiento celular del intestino delgado, debe atravesar algunas barreras potencialmente formidables. La primera de éstas es el ácido gástrico. Se ha demostrado, en voluntarios a quienes se les administró vibrios, que existe una diferencia de un millón de veces en la dosis requerida para producir la enfermedad en una persona con ácido gástrico normal, comparándola con otra a la cual se le ha neutralizado el ácido⁶⁵. Es probable que, cuando se estimule la secreción ácida, como con histamina, el estómago se convertiría virtualmente en una barrera absoluta para el cólera. La importancia del ácido se puede subrayar más aún dado que en situaciones en que ocurren casos esporádicos, las personas con gastrectomías o que sufren de aclorhidria presentan tasas más altas de enfermedad⁶⁶.

Las siguientes barreras son un complejo de motilidad intestinal propulsiva, la capa de revestimiento mucoso y una serie de enzimas y sales biliares. El *V. Cholerae* tiene una capacidad especial de adaptación que le permite atravesar estas barreras las cuales tienden a inhibir el crecimiento de prácticamente cualquier otro tipo de bacteria. La combinación de una muy activa motilidad, una mucinasa, una quimiotaxis dirigida hacia la mucosa intestinal y las proteasas de los vibrios, todas se combinan para permitir que este organismo colonice con mucho éxito el intestino delgado.

Aquellos organismos que no pueden establecerse en el intestino alto deben entonces competir con otra microflora del intestino bajo. Las condiciones en el íleo terminal y en el colon son desfavorables para el crecimiento de los vibrios. Los productos terminales ácidos del metabolismo anaeróbico, en el ciego, destruyen rápidamente al *V. Cholerae*. Por lo tanto, es posible que exista una infección por este organismo en el yeyuno que no pueda ser detectada en las heces. Debería recordarse este hecho al interpretar la información sobre portadores basada en información de cultivos de heces.

7.2. Defensas del Sistema Inmune

Luego de una infección natural por *V. Cholerae*, se puede detectar la presencia, en la circulación, de anticuerpos contra algunos antígenos, incluyendo la toxina. Las aglutininas bacterianas fueron detectadas por primera vez en el suero de los pacientes convalescientes de cólera¹. Hoy en día se puede demostrar la presencia de antígenos somáticos específicos u "O" en una variedad de formas

que incluyen: la aglutinación directa de V.Cholerae calentado, la aglutinación de glóbulos rojos de pollo que han sido previamente cubiertos con antígenos, una prueba vibriocida que termina en la vibriolisis, la cual es dependiente del complemento y, otras pruebas de fijación del complemento. A más de otras pruebas más específicas de reacciones antígeno O - anticuerpo, también se pueden detectar anticuerpos para los antígenos flagelares o H. Este antígeno, que es común a muchos otros organismos entéricos, no tiene valor diagnóstico. También se puede lograr la aparición de todo este tipo de anticuerpos mediante la inyección parenteral de los antígenos como componentes de la vacuna⁵².

Los anticuerpos vibriocidas alcanzan un pico a los 8 a 10 días de la aparición de la enfermedad clínica y luego disminuyen, retornando a la línea basal 2 a 7 meses más tarde⁶⁷. La respuesta vibriocida está correlacionada con la resistencia a la infección⁶⁸ pero, como se podrá ver más adelante, podría ser que este no sea el principal mediador de la protección. Los antígenos O son los que determinan los títulos vibriocidas y, particularmente en el caso de las vacunas, podría tener algunas propiedades de especificidad en cuanto al tipo.

Con el descubrimiento y la purificación de la toxina del cólera fue posible la medición de la inmunidad antitoxínica. Luego de las infecciones naturales los pacientes desarrollan anticuerpos contra la toxina. La protección se deriva de la antitoxina circulante pero probablemente sin llegar al nivel de protección inducido por la enfermedad natural. Se ha demostrado la presencia de inmunidad circulante a la toxina, tanto por inmunización parenteral a animales, sea con la toxina o con el toxoide⁶⁹, como por transferencia pasiva, a partir de un reservorio de suero hiperinmune, a animales no inmunizados. De todas maneras, en el escenario natural del cólera, no existe correlación entre los niveles de anticuerpos antitoxínicos y la incidencia de la enfermedad⁷⁰.

La respuesta temprana al antígeno somático luego de la infección natural es del tipo IgM. Las estimulaciones subsecuentes sean naturales o por vacuna parenteral de antígenos, en cambio, tienden a producir una respuesta del tipo IgG.

Ambas respuestas decaen luego de un pico que se presenta 7-14 días después del estímulo. No está claro el rol de los anticuerpos circulantes en lo que se refiere a la protección contra la enfermedad natural a pesar de la correlación entre los niveles de anticuerpos vibriocidas con la incidencia de la enfermedad en áreas endémicas⁶⁸. A partir de los trabajos experimentales, parecería ser posible que solamente la IgG podría filtrarse, a cualquier extensión, a través del epitelio, hacia la luz intestinal y solo es efectiva si los títulos son muy elevados⁶⁹. De todas maneras, se ha demostrado la presencia tanto de la IgG como de la IgM

en la luz intestinal, confirmando que si poseen actividad contra los antígenos del cólera⁷¹. Es probable que el único significado de la presencia de anticuerpos circulantes, excepto cuando se encuentran en títulos altos, sea como marcadores epidemiológicos de una infección o de inmunización parenteral.

7.3. Defensas Inmunes Locales

Ya que el cólera es una infección completamente local parecería lógico que las defensas locales se convertirían en el determinante principal para la protección contra una infección por *V. Cholerae*. Se conoce que las infecciones recurrentes son raras en el cólera⁷². Además en áreas endémicas, la incidencia de la enfermedad disminuye rápidamente con la edad⁷³. Por lo tanto, no parece existir duda de que en el cólera exista una inmunidad altamente efectiva. Esto ha sido más documentado por medio de estudios en voluntarios, donde a las personas que habían sido previamente infectadas con *V. Cholerae* y que habían contraído la enfermedad clásica, fueron reestimulados luego de un período de 3 a 6 meses. Tales personas resultaron ser altamente resistentes a la reestimulación, a pesar de la existencia de títulos de anticuerpos circulantes relativamente bajos⁷⁴. Por lo tanto parece claro que existen defensas inmunes locales poderosas en el intestino, puestas en orden contra el cólera. Se ha revisado la realización de estudios iniciales acerca de la presencia de anticuerpos locales en contraste con la presencia de anticuerpos séricos, como una defensa protectora potencialmente importante contra el cólera experimental, llevado a cabo por Burrows¹. A partir de esta constatación, ha evolucionado un conocimiento detallado de cómo funcionan los mecanismos de inmunidad local en el intestino. Los antígenos son detectados con los linfocitos marcados de Peyer. Entonces, estas células inmaduras migran a través de los linfáticos hacia la circulación y luego son "procesados" en algún sitio que todavía no está del todo claro. Entonces los linfocitos procesados regresan al intestino y tal vez a otros tejidos y tienden a localizarse, ellos mismos, en las áreas donde se encuentra presente el antígeno. Su producto, una vez que han retornado a la mucosa intestinal es la IgA secretoria. Los estudios realizados utilizando la toxina del cólera como "señuelo" ha permitido una descripción de este tráfico inmunocitario en lo pertinente al cólera⁷⁵.

La pregunta de como la secreción local de IgA o la presencia de exudado de IgG o IgM a partir del suero pueden mediar la destrucción del vibrio en un ambiente donde el complemento no funciona a puesto a prueba el ingenio de los investigadores. No existe tal problema con respecto a cómo los anticuerpos antitoxínicos podrían funcionar. Lógicamente, si existe una capa de anticuerpos adyacente al epitelio que se unirá con la toxina, desactivándola, antes de que

ataque a las células, esto prevendrá toda manifestación de la enfermedad. Entonces, la presencia de tales anticuerpos en la superficie intestinal podría jugar un papel muy importante en defensa contra la enfermedad clínica aunque no contra la infección en sí misma. Es posible que la inhabilidad de secreción del intestino alto en respuesta a la estimulación de la toxina limite la disponibilidad del medio de crecimiento para la multiplicación del *V. Cholerae*, entonces de hecho los anticuerpos antitoxínicos pueden por lo menos limitar el número de vibrios de una manera importante. Son posibles varios mecanismos por los cuales se puede disminuir el crecimiento del *V. Cholerae*. El proceso por el cual los vibrios atacan el epitelio del intestino es altamente específico⁷⁶ y los anticuerpos contra los vibrios enteros dificultan este proceso. La motilidad es importante en la patogénesis de la enfermedad y los anticuerpos contra el vibrio entero o los específicos contra el antígeno O causarán un agrupamiento de los vibrios y por lo tanto una disminución en la movilidad. Es poco probable que la fagocitosis o la vibriolisis sean importantes en la luz intestinal. No se conoce todavía la importancia que revisten los anticuerpos con respecto a otras características específicas de los vibrios asociadas a la patogenicidad tales como por ejemplo la mucinasa.

Es muy difícil hacer una medición de anticuerpos en la superficie de la mucosa del intestino. La capa mucosa sobre el epitelio podría secuestrar los anticuerpos y mantenerlos cerca de la superficie intestinal. Los contenidos de la luz intestinal son heterogéneos y altamente proteolíticos. El problema es medir los anticuerpos que se encuentran a algunas micras de distancia de las puntas de las vellosidades y de las criptas. Hasta el momento no se han desarrollado métodos satisfactorios para realizar esto. La mayor parte del conocimiento actual se deriva de las observaciones del tráfico inmunocitario⁷⁵ y de los experimentos de estimulación⁷⁴.

7.4. Vacunas

Ya que la infección natural confiere una inmunidad efectiva y durable contra el cólera, parece razonable pensar que se podría realizar una vacuna para obtener esta inmunidad protectora sin causar la enfermedad. Los esfuerzos iniciales se centraron en la preparación de vacunas a partir de vibrios enteros muertos, las cuales se las inyectaba parenteralmente. No se realizaron pruebas exigentes de esta vacuna hasta los inicios de la década de los sesenta los cuales mostraron que se podía lograr un cierto grado de protección en poblaciones donde el cólera era endémico. En el mejor de los casos, con las vacunas más potentes se observó una protección de hasta un 90%. El efecto de la inmunidad de esta vacuna se perdió rápidamente y un año más tarde solo se podían encontrar un efecto residual muy

trivia\77. Las vacunas con aluminio han mejorado la calidad y la duración de la protección dada por las vacunas con células enteras\78. También se han utilizado fracciones de polisacáridos purificados de los antígenos específicos para los serotipos. Las vacunas de polisacáridos Inaba y la de células enteras de Inaba protegían contra el V. Cholerae del biotipo Inaba-El Tor. La vacuna mono-específica de células enteras tipo Ogawa no confirió protección en la misma epidemia\79. En otro estudio, en las Filipinas, la vacuna Inaba monovalente confirió una significativa protección contra infecciones por el biotipo Ogawa\80. Por lo tanto parece que la vacuna Ogawa no protegía contra las infecciones por Inaba pero da la impresión de que si existe una protección cruzada de la vacuna Inaba contra las infecciones por Ogawa. Esto sucedía a pesar de la existencia de un considerable título vibriocida contra el tipo Inaba que era generado por la vacuna Ogawa, sugiriendo nuevamente que el título vibriocida por sí mismo es tan solo una correlación accidental de protección inmunológica.

El vehículo utilizado inicialmente, produjo complicaciones debidas a la alta incidencia de reacciones locales observadas cuando se utilizó un medio aceitoso con la vacuna de células enteras, en las Filipinas. Reportes más recientes de vacunas con fosfato de aluminio, que fueron probadas tanto en las Filipinas como en Calcuta, parecen ser promisorias, con una apreciable protección sostenida por hasta dos años\78.

El descubrimiento y aislamiento de la toxina del cólera hizo posible la preparación de vacunas de toxoide. Al momento se han realizado pruebas animales extensas con material desactivado con formol y glutaraldehído. Se han realizado pruebas de campo con toxoide-glutaraldehído\81. Esta vacuna produjo un nivel muy bajo de protección pero parece que se trataba de un antígeno muy pobre o débil. Una nueva vacuna de toxoide ha sido preparada recientemente por trabajadores Suizos, sin la necesidad de desactivación. Esto se basa en la utilización de subunidades de unión (B) aisladas y purificadas, que, combinadas con lipopolisacáridos o con células enteras se podría obtener, teóricamente, una respuesta inmunitaria local máxima. Los materiales se han administrado por vía oral sin que se presenten efectos secundarios a voluntarios en Suecia, Estados Unidos y Bangladesh.

Se han observado respuestas inmunitarias locales similares a aquellas provocadas por la enfermedad natural\82 y se ha documentado la eficacia de esta vacuna con estímulos antigénicos posteriores\83. Las pruebas de campo con esta vacuna oral han demostrado que proveen de una protección sustancial por más de un año\84.

Con el conocimiento de que la protección más sólida contra el cólera, tanto en voluntarios como en forma natural, es proveída por una infección previa y de que esta protección es evidente a pesar de los bajos niveles de anticuerpos circulantes, existe un gran esfuerzo en camino para desarrollar una vacuna con una cepa de vibrios vivos. Las especificaciones ideales de tal cepa serían las de un organismo que posea todos los factores de patogenicidad que le permitan colonizar el intestino delgado (motilidad, quimiotaxis para el epitelio intestinal, mucinasa, factor de adhesión, etc.) pero que no produzca la molécula completa de la toxina. Sería deseable que produzca la cadena de unión (B o clava) de la toxina, ya que esta no produce diarrea ni daño intestinal y podría inducir la creación de anticuerpos contra sí misma, desarrollando, por lo tanto, una prevención local sólida contra la unión de la molécula completa de la toxina. La forma más racional y efectiva de conseguir tal cepa de vibrios para la vacuna sería a través de las modernas técnicas de ingeniería genética. Anteriormente se ha tratado de buscar tales cepas en la naturaleza o por intermedio de agentes con acción mutagénica. Originalmente, en 1963, Mukerjee aisló cuatro cepas de vibrios acuáticos en el Medio Oriente y 7 cepas en Calcuta. De esta, la cepa más promisoría ha sido administrada a humanos pero se conoce que esta cepa produce un nivel bajo de toxinas. Se ha comprobado que provoca la formación de anticuerpos antitoxínicos en el huésped infectado. Debido a esta situación, parece probable que pueda producirse una conversión a una toxigenicidad total, razón por la que no se han realizado pruebas a gran escala. Más recientemente, ha sucedido lo mismo con una cepa mutante, obtenida por acción de agentes mutagénicos en el laboratorio, por parte de Finkelstein, Bhaskaran y Sinha⁸⁵ quienes fueron los primeros en aplicar métodos antigénicos para generar cepas para las vacunas; de todas maneras, probablemente, la cepa que ellos escogieron carece de la capacidad de colonización y por esta razón no ha obtenido éxito. Últimamente se ha reportado otra cepa generada por un mutágeno y se la ha caracterizado como un vibrio que solo produce el fragmento B de la toxina⁸⁶. Recientemente se han descrito recombinaciones orales de vacunas "vivas" contra el cólera que han conferido una protección sustancial en estudios con voluntarios⁸⁷.

8. EPIDEMIOLOGIA Y PREVENCIÓN

8.1. Modo de Esparcimiento

Existen todavía muchas preguntas sin respuesta acerca del esparcimiento del cólera. La enfermedad epidémica, incluso en las áreas endémicas, se caracteriza por presentar períodos, entre cada brote, durante los cuales no existe evidencia de la presencia de *V. Cholerae* ni en el agua, ni en los alimentos. No se conocen

animales portadores ni vectores y no se han logrado detectar portadores humanos en las grandes poblaciones estudiadas por intermedio de muestras rectales. Esto no quiere decir que no existan portadores humanos crónicos- sí existen, pero son raros. Entonces, dónde se encuentra el reservorio de *V. Cholerae* entre los brotes?. Una posibilidad es que un gran reservorio de *V. Cholerae* no aglutinable por suero tíficante estándar sea el agua de superficie de todo el mundo y que, bajo ciertas circunstancias, pueda sufrir cambios genéticos, que le conviertan en una cepa epidémica muy virulenta. Esto podría ocurrir por una serie de rutas las cuales incluyen intercambio de plasmidios, transducción, transformación o mutaciones. Ya que las mutaciones son discretas y raras, es el mecanismo menos probable y, debido a que la capacidad para detectar a los portadores humanos no es muy buena, no es posible discriminar entre estas posibilidades. Otra posibilidad sostenida por alguna evidencia es de que la existencia del *V. Cólera* es debida a la presencia de un nicho ecológico único donde el vibrio tal vez tenga características de crecimiento alteradas^{51,53}.

Durante las epidemias existen muchas personas que eliminan grandes volúmenes de heces ricas en vibrios, las cuales por lo general contaminan el agua que es utilizada para lavar, nadar, cocinar, o beber. Las observaciones iniciales definitivas sobre el esparcimiento del cólera a través del agua fueron realizadas por John Snow en Inglaterra durante la epidemia de 1832-15. En la mayoría de las situaciones, hasta el momento, parece ser que el agua es la principal ruta de diseminación epidémica. Los alimentos también han estado implicados en algunas epidemias pero por lo general es a través del uso de agua contaminada en algún punto del proceso de preparación⁷³. Aunque el biotipo El Tor tiene un tiempo de supervivencia mayor en la naturaleza, fuera del huésped, que en el caso de la cepa clásica, aún es frágil y no puede sobrevivir como otros tipos de enteropatógenos. Se puede decir que, excepto en el caso de encontrarse bajo condiciones muy especiales en las cuales el agua es alcalina (pH 7.5 a 8.5), dulce, con sombra y libre de bacterias con las que competir, el tiempo de vida de *V. Cholerae*, fuera del huésped humano, por lo general es menor a los 5 días. La supervivencia en los alimentos es más limitada aún. De todas maneras, algunos mariscos, al ser congelados, pueden convertirse en un vehículo preocupante. Este tipo de comida ha sido el responsable de los brotes de cólera en las Filipinas, Tailandia y más recientemente en Italia⁸⁸.

Como se ha señalado, los vibrios que parecen idénticos al *V. Cholerae* Inaba y Ogawa pero que carecen de antígenos específicos O, se encuentran comúnmente habitando las aguas de superficie de todo el mundo. Al momento, la teoría de la existencia de algunas formas alteradas de *V. Cholerae* en asociaciones

ecológicas específicas parece ser la más plausible en cuanto a la localización del reservorio del cual aparecen las cepas epidémicas^{51,53}.

Los portadores humanos existen y en algunos casos pueden guardar a los vibrios por muy largo tiempo, inclusive años. Hasta 1959, la idea de que tales portadores jugaban un papel importante en la diseminación del cólera, no tenía mucha credibilidad⁸⁹. Todos parecen estar de acuerdo en que las personas que se encuentran cursando casos leves de cólera o que están convalesciendo de la enfermedad conforman un factor importante en la diseminación del cólera. De todas maneras, como se ha discutido, en medio de un brote, por lo general existe poco misterio con respecto a cómo se está diseminando la enfermedad, ya que existen muchos casos y una variedad de oportunidades por intermedio de las cuales se contaminan el agua y la comida. Con el advenimiento del biotipo El Tor se ha dado más importancia a los portadores humanos, ya que esta variedad persiste en el hombre por más tiempo y produce más infecciones subclínicas que las cepas clásicas.

Existen algunos problemas importantes en relación a la detección de los portadores humanos. Si los vibrios se encuentran secuestrados en la vesícula biliar o en el intestino alto, puede ser que no se les encuentre en las heces, debido a que las condiciones ácidas del colon los mataría. Por lo tanto un portador puede ser silencioso, solamente detectable por intubación del intestino alto o si se le administra un purgante lo suficientemente fuerte como para volver alcalinas las heces. Por esta razón es probable que se subestime el número de portadores crónicos. Otro acercamiento ha sido el realizar un monitoreo de *V. Cholerae* en los efluentes del alcantarillado de las poblaciones. En Calcuta, durante los períodos interepidémicos se han encontrado muestras positivas⁹⁰. No existe duda acerca del importante papel que juegan los portadores humanos transitorios y aquellos que sufren de casos leves durante los períodos epidémicos. También es posible que los pocos casos de portadores crónicos puedan explicar el secuestro en los períodos interepidémicos. Se necesita dar más atención a este asunto, así como a la presencia de vibrios inócuos en el agua que en determinado momento y bajo determinadas situaciones puedan convertirse en patógenos capaces de producir una diseminación epidémica.

El patrón de brotes de cólera indica que el mayor riesgo de esparcimiento de la enfermedad se encuentra en los contactos domésticos de los pacientes coléricos sintomáticos⁹¹. Existe una diferencia cualitativa en las tasas de ataque entre las poblaciones que tienen una experiencia continua con el cólera con respecto a aquellas que no la tienen. En las zonas cólera-endémicas la extensión de la infección es mayor⁹² y la incidencia más alta es en niños,

dejando de lado los menores de dos años de edad. En las áreas que no tienen experiencia con el cólera todos los grupos de edad son atacados de igual manera. Pueden existir diferencias en las tasas de ataque en relaciones con las personas que están más en contacto con ropa contaminada con tierra, limpieza de las heces, etc., los cuales pueden variar de acuerdo a las condiciones culturales de la zona de epidemia. Los brotes por fuente común ocurren y dependen de cosas como agua embotellada contaminada (Portugal, 1974) o mariscos (Italia, 1972) 93.

8.2. Prevención

Esta claro que si no existiesen oportunidades para la contaminación con *V. Cholerae*, del agua o de los alimentos, no existiría la diseminación de la enfermedad. Esto significa que con una adecuada atención sanitaria y de higiene, el cólera no sería un problema. Más, la mayor parte del mundo no cuenta todavía con un sistema básico de manejo de desperdicios que funcione. Incluso en países ricos con una excelente tecnología, no son raros los ejemplos de alcantarillados pobres que contaminan el agua de superficie. Por lo tanto, pocas áreas en el mundo presentan una inaccesibilidad verdadera contra el cólera. Con la marcha gradual del biotipo El Tor fuera de Asia, a través del Medio Oriente y hacia Africa y Europa en las últimas décadas, parecería posible que todo el mundo podría afectarse de la actual pandemia y que se encuentra vulnerable a la nueva cepa clásica.

La vigilancia de los casos de diarrea o del alcantarillado son talvez los mejores métodos tempranos de alarma. Si uno espera un grupo de casos muy severos, ya existirá un reservorio relativamente grande en la comunidad. En el caso de las variantes de El Tor existen tantos como 100 asintomáticos por cada caso de enfermedad severa 73. Cuando se localiza un caso, si se trata de un incidente aislado, como por ejemplo un caso importado de las áreas afectadas, pueden ser de utilidad los procedimientos de cuarentena. Lo más importante es asegurarse de que el desecho de las heces se lo realice hacia un sistema que las descontamine con efectividad o al que se le agregue agentes vibriocidas adecuados. En la mayor parte de los casos no se da la alarma tempranamente y la enfermedad ya está diseminada ampliamente en la comunidad una vez que se la descubre. Más aún, las comunidades atacadas son pobres, sobrepobladas y característicamente sin un drenaje adecuado de los desechos humanos. En tales casos, pocas medidas tienen una eficacia probada, aunque muchas de ellas son utilizadas y tienen sus defensores. Se puede decir que debido a que la curva epidémica de los brotes de cólera es abrupta, para el momento en que se toman las medidas de salud pública, la epidemia ya ha llegado a su pico y esta

déscendiendo. Por lo tanto cualquier medida aparecerá como efectiva y todo el mundo se encontrará satisfecho.

Permitámonos revisar algunas de las medidas recomendadas. El hervir el agua para todos los propósitos es una medida costosa ya que requiere de una cantidad considerable de combustible. Cuando tales programas son recomendados, entonces la autoridades deberían estar prestas a proveer la fuente de energía requerida para cumplir con la norma, de otra manera, usualmente se encuentra fuera del alcance económico de la población con más riesgo: los pobres. Se puede proveer de fuentes de agua limpia tales como por intermedio de pozos con tubería, pero a menos que puedan producir suficiente agua para suplir todas las necesidades, existirá poco impacto. No sirve de nada el proveer de una fuente de agua segura para tomar y cocinar si la gente se baña o lava los artículos domésticos en agua contaminada. Tal vez la medida más simple y a la vista es el lavado de las manos que por lo menos puede disminuir la contaminación cruzada en un domicilio donde se encuentra un caso de cólera. Cuando se conoce que una comunidad presenta cólera, debe tenerse cuidado de que ningún producto alimentario o agua que va a ser utilizado por otra comunidad, se encuentre contaminado. Las moscas pueden llevar el V. Cholerae desde áreas contaminadas pero no son un vector de importancia comprobada.

Las campañas de inmunización con las vacunas disponibles actualmente son costosas y relativamente ineficaces. No reducen la diseminación de la enfermedad sino solamente la incidencia de casos clínicos. Las nuevas vacunas son promisorias pero todavía queda mucho trabajo por realizarse antes de que puedan tener un uso extendido. Un beneficio documentado de la vacuna es una protección cruzada contra la diarrea asociada a la toxina termolábil producida por E. Coli.

En las áreas rurales de los países en desarrollo la mayoría de los métodos comúnmente recomendados no pueden ser implementados. De todas maneras el tratamiento es muy simple y altamente efectivo. El énfasis mayor debería estar justamente en esto. Nunca debería restársele importancia en favor de las medidas de dudosa efectividad.

8.3. Rol del Tratamiento

En este tiempo, dado que las vacunas no son muy efectivas y que las medidas de control durante los brotes son también de valor limitado, la importancia central de un tratamiento simple y efectivo aparece como obvia. Con el

manejo adecuado, no existe razón alguna para que ningún paciente muera de cólera. Aunque la vasta mayoría de pacientes irán bien solamente con terapia de rehidratación oral, particularmente si esta se inició tempranamente, siempre existirán algunos pacientes que requieran líquidos por vía intravenosa con la ayuda experta y el equipo necesario para administrarlos de una manera efectiva.

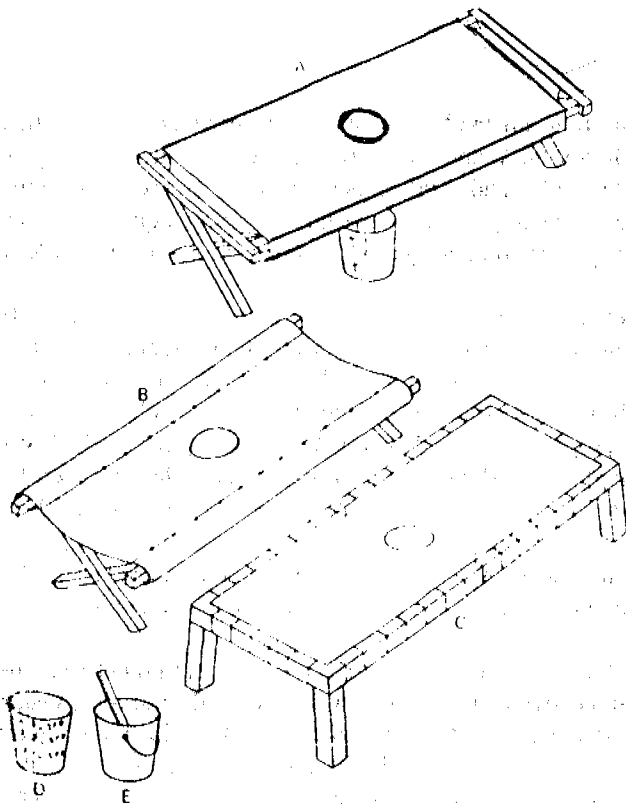
En las comunidades afectadas debería realizarse un esfuerzo grande para enseñar a la gente como mezclar y administrar la solución de rehidratación oral. Si no se dispone de los sobres con la solución ideal, se deberían proveer instrucciones acerca de como se debe mezclar la sal y el azúcar con un volumen apropiado de agua. **Una receta simple y segura es la de una pisco (entre tres dedos) de sal y una cucharada colmada de azúcar en 1/2 litro o una pinta de agua potable.** Tan pronto como se tenga disponible la mezcla con bicarbonato y potasio, se la debe cambiar por la anterior, porque la necesidad de medir adecuadamente cuánta agua se necesita para mezclar con el sobre tiene el mismo margen de error que la de mezcla con ingredientes caseros.

Debería establecerse un centro de tratamiento en los sitios donde los pacientes con una severa depleción de líquido puedan recibir líquidos intravenosos, el cual requiere dar atención con personal entrenado las 24 horas, estar dotado de las soluciones, catéteres y agujas adecuadas. En situaciones de una epidemia severa los pacientes pueden ser manejados con mucha eficacia simplemente mediante la observación del pulso y la apariencia, sin medidas más complejas. Es posible realizar observaciones simples pero precisas de la ingesta y la excreta con las camillas y los tarros para el cólera.

La tetraciclina o la furazolidona pueden ser administradas a todos los pacientes con sospecha de cólera ya que esto acortará el tiempo de duración de la diarrea y reducirá los requerimientos de líquidos intravenosos y orales. A más de esto el uso de un antibiótico disminuirá el riesgo potencial de contaminar el medio ambiente. La resistencia a múltiples antibióticos parece ser un problema en expansión^{40,95,96} por lo que deberían realizarse pruebas de resistencia.

Es esencial realizar una esterilización efectiva de las heces y del vómito antes de desechar el material para evitar cualquier oportunidad de que el centro de tratamiento se convierta en una fuente de diseminación de la enfermedad. A pesar de que se tomen tales medidas, en las áreas rurales en que los pacientes son traídos al centro en pequeños botes, el área alrededor del centro estará contaminada y, por lo tanto, deberían tomarse todas las medidas posibles para proteger al vecindario. Es posible que sacando al paciente fuera de su

FIGURA 3



Algunas camillas simples para cólera, para la comodidad del paciente y facilidad de la medición de la excreta durante el cólera. (A) Camilla de campo con un orificio en el que se puede colocar una sábana de plástico; manga que conduce las heces hacia un recipiente calibrado. (B) Otro modelo similar. (C) Marco de cama de madera con revestimiento de yute. (D) Recipiente calibrado para las heces que debe ser colocado bajo las camillas. (E) Recipiente con una regla calibrada (método alternativo). Las sábanas de plástico son deseables pero no esenciales para el uso efectivo de estas camillas. El tamaño de las camillas puede ser ajustado para niños o para adultos.

comunidad disminuya la contaminación de la misma pero en cambio incrementaría el riesgo de contaminación en el área cerca del hospital.

Es muy importante la planificación anticipada de como manejar una epidemia de cólera ya que el volúmen de líquido requerido y la naturaleza fulminante de la enfermedad usualmente sirven para asustar y desorganizar, inclusive, los servicios modernos. Generalmente se requiere improvisación. Debido a la rapidez con la que el cólera puede matar y a la simplicidad y eficacia del tratamiento, es particularmente importante localizar los centros de atención inmediata cerca de las áreas afectadas inclusive cuando se dispone de servicios sofisticados pero que se encuentran a varias horas de viaje⁹⁷.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Pollitzer R. Cholera. Geneva: World Health Organization; 1959.
2. Rosenberg CE. The Cholera years. Chicago: University of Chicago Press, 1962.
3. Márquez GG. Love in the Time of Cholera. New York: Alfred A. Knopf; 1988.
4. Gotschlich F. Vibrios Choleriques isolés au campement de Tor. Retour du pèlerinage de l'année, 1905. Report adressé au President du Conseil quarantenaire d'Egypt, Alexandria. Quoted in Bull Inst Louis Pasteur. 1905; 3:726.
5. Dizon JJ, Alvero MG, Joseph PR, et al. Studies on El Tor in the Phillippines: (1) Characteristics of Cholera El Tor in Negros Occidental Province, November 1961 to September 1962. Bull WHO. 1965;33:627.
6. Felsenfeld O. A review of recent trends in cholera research and control. Bull WHO. 1966;34:161.
7. Goodgame RW, Greenough WB III. Cholera in Africa. A message to the West. Ann Intern Med. 1975;82:101.
8. Woodward WE, Mosley WH. The spectrum of cholera in rural Bangladesh
11. Comparison of El Tor, Ogawa and classical Inaba infection. Am J Epidemiol. 1971;96:342.
9. Gerichter CB, Sechter I, Cohan J, et al. A serological survey for cholera antibodies in the population of Jerusalem and surroundings. Isr J Med Sci. 1973;9:980.
10. Bart KJ, Huq Z, Khan M, et al. Seroepidemiologic studies during a simultaneous epidemic of infection with El Tor, Ogawa and classical Inaba Vibrio Cholerae. J Infect Dis. 1970;12(Suppl):17-24.
11. Samadi AR, Huq MI, Shahid NS, et al. Classical Vibrio Cholerae biotype displaces El Tor in Bangladesh. Lancet. 1983;1:805-7.
12. Shahid NS, Samadi AR, Khan MK, et al. Classical vs El Tor cholera: a prospective family study of a concurrent outbreak. J Diar Dis Res. 1984;2:73-8.

13. **Hugo MI, Sanyal SC, Sanadi AR, et al.** Comparative behaviour of classical and El Tor biotypes of *Vibrio Cholerae* 01 isolated in Bangladesh during 1982. *J Diar Dis Res.* 1983;1:5-9.
14. **Sanyal SC, Sil J, Dutta NK, et al.** Present status of classical cholera in India. *Indian J Med Res.* 1972;60:1564.
15. **Snow J.** On the Mode of Communication of Cholera. 2nd ed. London: Churchill;1855. (Reprinted as Snow in Cholera. New York: Hafner; 1965.)
16. **De SN, Chatterjee DN.** An experimental study if the mechanism of action of *Vibrio Cholerae* on the intestinal mucous membrane. *J Pathol Bacteriol.* 1953;66:559.
17. **Dyda NK, Habbu MK.** Experimental cholera in infant rabbits. A method for chemotherapeutic investigation. *Br J Pharmacol.* 1955;10:153.
18. **De SE.** Enterotoxicity of bacteria free culture filtrates of *Vibrio Cholerae*. *Nature.* 1959;183:1533.
19. **Finkelstein RA, Lo Spalluto JJ.** Pathogenesis of experimental cholera. Preparation and isolation of cholera toxin and cholera toxin. *J Exp Med.* 1969;130:185.
20. **Field M, Fromm D, Wallace CK, et al.** Stimulation of active chloride secretion in small intestine by cholera toxin. *J Clin Invest.* 1969;48:24a.
21. **Schafer DE, Lust WD, Sircar B, et al.** Elevated concentration of adenosine 3'5' cyclic monophosphate in intestinal mucosa after treatment with cholera toxin. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1970;67:851.
22. **Sharp GWG, Hynie S.** Stimulation of intestinal adenylate cyclase by cholera toxin. *Nature.* 1971;229:226.
23. **Kimberg DV, Field M, Johnson J, et al.** Stimulation of intestinal mucosal adenylate cyclase by cholera enterotoxin and proctaglandins. *J Clin Invest.* 1971;50:1218.
24. **Chen LC, Rohde JE, Sharp GWG.** Properties of adenylate cyclase from human jejunal mucosa during naturally acquired cholera and convalescence. *J Clin Invest.* 1972;71:892.

25. Van Heyningen WE, Carpenter CCJ, Pierce NF, et al. Deactivation of cholera toxin by ganglioside. *J Infect Dis.* 1971;124:415.
26. Holmgren J, Lonnroth I, Svennerholm L. Tissue receptor for cholera exotoxin. Postulated structure from studies with GM1 gangliosides and related glycolipids. *Infect Immun.* 1973;8:208.
27. Finkelstein RA. Cholera enterotoxin (cholera toxin): an historical perspective. In: Barua D, Greenough WB III, eds. *Topics in Infectious Disease: Cholera.* New York: Plenum; 1990.
28. Gill DM, Woolkalis M. Toxins which activate adenylate cyclase. In: Evered D, Whelan J, eds. *Microbial Toxins and Diarrheal Disease.* Ciba Foundation Symposium 112. London: Pitman Publishing; 1985:57-63.
29. Vaughan M. Cholera toxin, adenylate cyclase, and ADP ribosylation. In: *The Harvey Lectures, Series 77.* New York: Academic Press; 1983:43-62.
30. Zinnaka Y, Carpenter CCJ Jr. An enterotoxin produced by noncholera vibrios. *John Hopkins Med J.* 1972;131:403.
31. Giannella RA, Gots RE, Charney AN, et al. Pathogenesis of Salmonella mediated intestinal fluid secretions. Activation of adenylate cyclase and inhibitions by indomethacin. *Gastroenterology.* 1975;69:1238.
32. Gyles C, So M, Falkow S. The enterotoxin plasmids of *E. Coli.* *J Infect Dis.* 1974;130:40.
33. Vasil ML, Holmes RK, Finkelstein RA. Conjugal transfer of a chromosomal gene determining production of enterotoxin in *Vibrio Cholerae.* *Science.* 1975;187:849.
34. Kaper JB, Baldini MM. Genetics In: Barua D, Greenough WB III, eds. *Topics in Infectious Disease: Cholera.* New York: Plenum; 1990.
35. Mekalanos JJ, Sublett RD, Romig WR. Genetic mapping of toxin regulatory mutations in *Vibrio Cholerae.* *J Bacteriol.* 1979;139:859.
36. Mekalanos JJ, Moseley SL, Murphy JR, et al. Isolation of enterotoxin structural gene deletion mutations in *Vibrio Cholerae* induced by two mutagenic vibriophages. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1982;79:151.

37. McIntyre OR, Feeley JC, Greenough WB III, et al. Diarrhea caused by non-cholera vibrios. *Am J Trop Med Hyg.* 1965;14:412.
38. McIntyre OR, Feeley JC. Characteristics of non-cholera vibrios isolated from cases of human diarrhea. *Bull WHO.* 1965;32:627.
39. Colwell RR, ed. *Vibrios in the environment.* New York: John Wiley & Sons; 1984.
40. Glass RI, Huq MI, Lee JV, et al. Plasmid borne multiple drug resistance in *Vibrio Cholerae* serogroup O1, biotype El Tor: evidence for a point source outbreak in Bangladesh. *J Infect Dis.* 1983;147:204-9.
41. Benenson AS, Islam MR, Greenough WB III. Rapid identification of *Vibrio Cholerae* by darkfield microscopy. *Bull WHO.* 1964;30:827.
42. Kabir S. Characterization of the lipopolysaccharide from *vibrio cholerae* 395 (Ogawa). *Infect Immun.* 1982;38:1263.
43. Sack RB, Miller CE. Progressive changes in *vibrio* serotypes in germ-free mice infection with *Vibrio Cholerae*. *J. Bacteriol.* 1969;99:688.
44. Colwell RR. Polyphasic of the genus *vibrio*. Numerical taxonomy of *Vibrio Cholerae*, *Vibrio Parahemolyticus*, and related *vibrio* species. *J Bacteriol.* 1970;104:410.
45. Citarella RV, Colwell RR. Polyphasic taxonomy of the genus *vibrio*. Polynucleotide sequence relationships among related *vibrio* species. *J Bacteriol.* 1970;104:434.
46. Kerosky A, Markel OE, Touchstone B, et al. Chemical characterization of cholera toxin and its natural toxoid. *J Infect Dis.* 1975;133:S14.
47. Sanyal SC, Alam K, Neogi PKB, et al. A new cholera toxin (Letter). *Lancet.* 1983;1:1337.
48. Fensfeld O. Notes on food, beverages and fomites with *Vibrio cholerae*. *Bull WHO.* 1965;33:725.
49. Fensfeld O. The survival of cholera vibrios. In: Barua D, Burrows W, eds. *Cholera.* Philadelphia: WB Saunders; 1974:359-66.

50. Huq MI, Sanyal SC, Samadi AR, et al. Comparative behaviour of classical and El Tor biotypes of *Vibrio cholerae* O1 isolated in Bangladesh during 1982. *J Diar Dis Res.* 1983;1:5-9.
51. Spira WM. The ecology of *Vibrio Cholerae*. In: Barua D, Greenough WB III, eds. *Topics in Infectious Disease: Cholera*. New York: Plenum; 1990.
52. Barua D. Laboratory diagnosis of cholera. In: Barua D, Burrows W (eds); *Cholera*. Philadelphia, Saunders. 1974,pp85-126.
53. Huq A, Small EB, West PA, et al. Ecological relationships between *Vibrio cholerae* and planktonic crustacean copepods. *Appl Environ Microbiol.* 1983;45:275.
54. Hirschhorn N, Kinzie JL, Sachar DB, et al. Decrease in net stool output during intestinal perfusion with glucose containing solutions. *N Engl J Med.* 1968;279:176.
55. Hirschhorn N, Lindenbaum J, Greenough WB, et al. Hypoglycemia in children with acute diarrhea. *Lancet.* 1966;2:128.
56. Greenough WB III, Hirschhorn N, Gordon RS Jr, et al. Pulmonary edema associated with acidosis in patients with cholera. *Trop Geogr Med.* 1976;28:86.
57. Nelson ET, Clemens JD, Finkelstein RA. *Vibrio Cholerae* adherence and colonization in experimental cholera electron microscopic studies. *Infect Immun.* 1976;14:527.
58. Yamamoto T, Yukota T. Electron microscopic study of *Vibrio Cholerae* O1 adherence to the mucus coat and villus surface in the human small intestine. *Infect Immun.* 1988;56:2753-9.
59. Field M. Role of cyclic nucleotides in enterotoxic diarrhea. *Adv Cyclic Nucleotide Res.* 1980;12:267.
60. Carpenter CCJ, Grennough WB III. Response of the canine duodenum of intraluminal challenge with cholera exotoxin. *J Clin Invest.* 1968;47:2600.
61. Grennough WB III. Pancreatic and hepatic hypersecretion in cholera. *Lancet.* 1965;2:991.

62. Sack GH Jr, Pierce NF, Hennessey KN, et al. Gastric acidity in cholera and non cholera diarrhea. *Bull WHO*. 1972;47:31.
63. Molla AM, Sarker SA, Hossain M, et al. Rice-powder electrolyte solution as oral therapy in diarrhea due to *Vibrio Cholerae* and *Escherichia Coli*. *Lancet*. 1982;1:1317.
64. Grennough WB III. Cholera. In: Conn HF, ed. *Current Therapy*. Philadelphia: WB Saunders; 1984:13-17.
65. Hornick RB, Music SI, Wenzel R, et al. The Broad Street pump revisited. Response of volunteers to ingested cholera vibrios. *Bull NY Acad Med*. 1971;47:1192.
66. Giltelson S. Gastrectomy, achlorhydria and cholera. *Isr J Med Sci*. 1971;7:663.
67. Sack RB, Barua D, Saxena R, et al. Vibriocidal and agglutinating antibody patterns in cholera patients. *J Infect Dis*. 1966;116:630.
68. Mosley WH. The role of immunity in cholera. A review of epidemiological and serological studies. *Tex Rep Biol Med*. 1969;27(Suppl. 1):227.
69. Pierce NF, Kaniecki E, Northrup RS. Protection against experimental cholera by antitoxin. *J Infect Dis*. 1972;126:606
70. Martin AR, Vernon TB, Mosley WH. Neutralization of the vascular permeability factor of *V. Cholerae* in man. *Am J Trop Med Hyg*. 1969;18:253.
71. Frerter R. Coproantibody and bacterial antagonism as protective factors in experimental enteric cholera. *J Exp Med*. 1956;104:419.
72. Woodward WE. Cholera reinfection in man. *J Infect Dis*. 1971;123:61.
73. Gangarosa EJ, Mosley WH. Epidemiology and surveillance of cholera. In: Barua D, Burrows W, eds. *Cholera*. Philadelphia: WB Saunders. 1975:381-403.
74. Levine MM, Black RE, Clements ML, et al. Duration of infection-derived immunity in cholera. *J Infect Dis*. 1981;143:818.
75. Pierce NF, Gowans JL. Cellular kinetics of the intestinal immune response to cholera-toxoid in rats. *J Exp Med*. 1975;142:1550.

76. Jones GW, Freter R. Adhesive properties of *Vibrio Cholerae*. Nature of the interaction with isolated rabbit brush border membranes and human erythrocytes. *Infect Immun.* 1976;14:240.
77. Joo I. Cholera vaccines. In: Barua D, Burrows W, eds. *Cholera*. Philadelphia: WB Saunders; 1975:333-55.
78. Joo I. Aluminum adjuvated vaccines. Forty-third Nobel Symposium; 1979.
79. Mosley Wh, Woodward WE, Aziz KMA, et al. The 1968-69 cholera vaccine field trial in rural-East Pakistan. Effectiveness of monovalent Ogawa and Inaba vaccines and a purified Inaba antigen with comparative results of serological and animal protection tests. *J Infect Dis.* 1970;121(Suppl):S1-S9.
80. Watanabe Y. Antibacterial immunity in cholera. In: Barua D, Burrows W, eds. *Cholera*. Philadelphia: WB Saunders; 1975:283-306.
81. Curling G. Cholera toxoid field trial. In: Fukumi H, Zinnaka, eds. *Twelfth Joint Conference on Cholera. The US-Japan Cooperative Medical Science Program Symposium on Cholera. Sapporo, 1976:276-85.*
82. Holmgren J, Svennerholm AM. Cholera and the immune response. In: Hanson LA, Kallos P, Westphal O, eds. *Host Parasitic Relationships in Gram-Negative Infections*. Basel: S. Karger; 1983:106.
83. Levine MM, Kaper JB, Black RE, et al. New knowledge on pathogenesis of bacterial enteric infections as applied to vaccine development. *Microbiol Rev.* 1983;47:510-50.
84. Clemens JD, Harris J, Sack DA, et al. Field trial of oral cholera vaccines in Bangladesh: results of one year follow-up. *J Infect Dis.* 1988;158:60-9.
85. Bhaskaran K, Sinha VB. Attenuation of virulence in *V. Cholerae*. *J Hyg (Lond).* 1967;65:307.
86. Finkelstein RA. Current developments with cholera vaccines: "Where do we go from here?" *Prog Clin Biol Res.* 1980;47:133.
87. Levine MM, Kaper JB, Herrington D, et al. Safety, Immunogenicity and efficacy of recombinant live oral cholera vaccines, CVD 103 and CVD 103-HgR. *Lancet.* 1988;ii:467-70.

88. de Lorenzo F, Soscia M, Manzillo G, et al. Epidemic of cholera El Tor in Naples 1973. *Lancet*. 1974;1:669.
89. Dixon JJ. Cholera carriers. In: Barua D, Burrows W, eds. Cholera. Philadelphia: WB Saunders; 1975:367-79.
90. Sinha R, Deb RC, De SP, et al. Cholera carrier studies in Calcutta in 1966-67. *Bull WHO*. 1967;37:89.
91. Mosley WH, Alvero MG, Joseph PR, et al. Studies of cholera El Tor in the Philippines. 4. Transmission of infection among neighbourhood and community contacts of cholera patients. *Bull WHO*. 1965;33:651.
92. McCormack WM, Islam MS, Fahimuddin M, et al. A community study of inapparent cholera infections. *Am J Epidemiol*. 1969;89:658.
93. Glass RI, Black RE. The epidemiology of cholera. In: Barua D, Greenough WB III, eds. Topics in Infectious Disease: Cholera. New York: Plenum; 1990.
94. Clemens JD, Sack DA, Harris JR, et al. Cross protection by B subunit-whole cell cholera vaccine against diarrhea associated with heat-labile toxin-producing enterotoxigenic Escherichia Coli: results of a large-scale field trial. *J Infect Dis*. 1988;158:372-7.
95. Huq MI, Alim ARMA, Mutanda LN, et al. Multiply antibiotic-resistant O group 1 Vibrio Cholerae-Bangladesh MMWR. 1980;24:109.
96. Glass RI, Huq MI, Alim AR, et al. Emergence of multiply antibiotic resistant Vibrio Cholerae in Bangladesh. *J Infect. Dis*. 1982;142:939.
97. Baqui AH, Yunus M, Zaman K. Community-operated treatment centres prevented many cholera deaths. *J Diar Dis Res*. 1984;2:92-8.
98. Lai CY, Méndez E, Chang D. Chemistry of cholera toxin: the subunit structure. *J Infect Dis*. 1976;133:23-30.