

Cólera: Una revisión actualizada. Parte 1. Introducción, Historia, Definición, Diagnóstico.

Pedro José Salinas

Facultad de Medicina
Universidad de Los Andes
Mérida Venezuela.

Agradecimientos

Esta revisión bibliográfica selectiva fue realizada con la valiosa ayuda de los once médicos cursantes del segundo año del Postgrado de Medicina de Familia, Promoción 1991 - 1993, a quienes el autor desea expresar su más amplia gratitud, son ellos: Maritza Coromoto Araujo Cadenas, José Gregorio Belisario Melendez, Mary Carmelina Di Stasio Circelli, Humberto E. Del Pino Salazar, Reyna Antonia Figueroa de Lobo, Isabel Cecilia Guerrero Lara, Carlos Alberto Pachano Azuaje, Irama Esthela Quiroz de Quintero, Carmen Cristina Silva Aguilar, Sonia Delis Santiago Salcedo, Biamneys Margarita Sánchez Urbaz.

Resumen

El presente trabajo tiene por objetivo dar información completa, precisa y actualizada sobre el cólera desde su aparición en el mundo, hasta la actual séptima pandemia, la cual penetró en América del Sur, incluyendo países como Perú, Colombia y Venezuela, donde causó numerosas defunciones. Se presenta una información comprensible en donde se explica la manera como se produce la enfermedad, sus portadores, maneras de tratamiento y, lo que es más importante, su forma de prevenirlo. Sabemos que es imposible evitar su propagación en un país, pero en la medida que éste tenga una mejor preparación socio-sanitaria, una menor proporción de analfabetismo y un mejor nivel de vida, las tasas de defunción por esta enfermedad podrán ser mínimas o no existir. Actualmente las investigaciones sobre el cólera se adelantan con la creación de una vacuna, pero ésta no ha tenido el éxito esperado por la deficiencia en cuanto a la eficacia, falta de potencia requerida, corta inmunidad y su ineficacia en los portadores asintomáticos, lo que demuestra que el tratamiento sigue siendo principalmente la rehidratación oral y/o parental, pero no olvidemos que el éxito sobre esta enfermedad es poder prevenirla. Esperamos que el presente trabajo sirva de guía en aquellas poblaciones en donde el cólera diezma a la población y en donde no se haya presentado para que puedan prevenirla.

El trabajo será publicado en tres partes: **Parte 1.** Introducción, Historia, Definición, Diagnóstico. **Parte 2.** Aspectos Epidemiológicos, Vacuna Anticolérica, Modo de Transmisión, Norma de Recolección y Envío de Muestras para Investigación del *Vibrio Cholerae*. **Parte 3.** Complicaciones del Cólera, Tratamiento, Genética del Cólera Mecanismos de control de la Epidemia, Bibliografía.

Palabras clave: Cólera, *Vibrio cholerae*, historia, diagnóstico.

Abstract

Cholera: An updated review. Part 1. Introduction, History, Definition, Diagnostic.

This review of selected recent papers dealing with cholera was written with the valuable help from the eleven Residents of the Second Year of the 1991-1993 Postgraduate Course on Family Medicine of the University of the Andes, to whom the author wishes to express his deepest gratitude.

The objective of this review is to give a complete, precise and update information on the cholera disease, from its beginning in the world up to the current seventh pandemic, which already is present in South America, including Venezuela. Information is given on the ways the disease is developed, its carrier and treatment, and what is more important: Prevention: It is impossible to prevent its propagation in a country, but if the people has a better understanding of the disease and a preparation on social and sanitary aspects, a lower rate of illiteracy, and a better level of life, then the mortality at all. Research is currently done on a vaccine against cholera, but up to date there is still a long way to go, especially in relation to efficacy, lack of the required power, short immunity and inefficacy in the asymptomatic bearers of the disease. The main common treatment continues to be oral and/or parenteral rehydration. The paper will be published in three parts: **Part 1.** Introduction, History, Definition, Diagnostic. **Part 2.** Epidemiologic aspects, Anticholera vaccine, Transmission mode, Guide for samples and specimens selection, and mailing of samples for research on *Vibrio cholerae*. **Part 3.** Cholera complications, Treatment, Genetics of the cholera, Mechanisms for control of epidemics, Bibliography.

Key words: Cholera, *Vibrio cholerae*, history, diagnostic.

INTRODUCCION

El cólera es una enfermedad originada en Asia y se considera su cuna la región del delta del Ganges. Desde esa zona se ha difundido a todos los continentes del mundo.

Es una de las enfermedades epidémicas más graves, capaz de provocar gran cantidad de mortalidad en una población que no esté preparada para enfrentarla, ya sea previniéndola o tratando la enfermedad per se.

La amplia experiencia con el cólera ha demostrado que es imposible evitar su introducción en un país, pero si puede evitarse mediante medidas de control apropiadas.

Las deficientes condiciones de salud en los países de las Américas (y por ende de Venezuela) preocupan a las autoridades de salud, ya que están dadas todas las condiciones: sociales, culturales, económicas y políticas, etc., para mantener una endemia en ciertas regiones, que en determinadas época se convierten en epidemia que se puede propagar.

Los países de América Latina y el Caribe han venido haciendo grandes esfuerzos para aumentar la cobertura de la población con recursos básicos tales como agua potable, recolección y eliminación de excretas, saneamiento alimentario y eliminación de desechos sólidos, y educando a la población en esta terrible enfermedad, la cual es prevenible, y curable con una mortalidad hoy día de menos de 1%.

Las autoridades de salud pública y los organismos encargados de esta enfermedad deben tomar actitudes sanitarias y medidas apropiadas, tratando el tema, ante la opinión pública con claridad y objetividad pero con la mayor celeridad que el caso amerite.

Hoy día se han hecho grandes avances en el manejo y tratamiento de esta enfermedad, por ejemplo, ahora se sabe que:

Con los métodos actuales, el tratamiento en una instalación de salud bien organizada, la mortalidad por el cólera se puede reducir a menos del 1%.

La inmunidad en masa no ha ayudado *eficaz*-mente a controlar los brotes.

Más del 19% de los casos de cólera son moderados y pueden ser difíciles de diferenciar de otras enfermedades diarreicas.

HISTORIA

El cólera es una enfermedad de gran interés histórico y ya en la Biblia se hace mención de la misma, pero los escritos que se tienen señalan a la India como país de origen y endémico durante siglos, específicamente en la región del Delta del Ganges, extendiéndose por toda Asia, Europa y llegando alas Américas.

Ya se tenían registros de epidemias en el siglo XVIII que causaron gran mortalidad. En el año 1817 estalló una epidemia que persistió durante 6 años causando gran mortalidad mayormente en la India, la cual fue llamada la Primera Pandemia

En 1826 reincidió la epidemia, la cual invadió Europa y en 1830 llega a Moscú, Berlín, y Londres para 1831 y 1832 cruza el Atlántico y llega a la Américas, aplacándose para el año 1839.

En 1833 el agente causal, el *Vibrio cholerae*, fue descubierto por Roberto Koch en epidemias registradas en Egipto y la India.

En 1846 una nueva epidemia, más. severa, ataca desde Asia al África y América, siendo esta la primera vez que el cólera se reporta en Venezuela.

Durante el brote de 1854 en Londres, un anestesiólogo – John Sow - demostró que la mayoría de las personas infectadas habían adquirido la enfermedad a partir del agua contaminada, de una fuente en Broad Street.

En 1864 repitió y produjo un pandemia que duró hasta 1875, tomando Asia, América y Europa. Desde 1883 hasta 1896 se registraron otras epidemias menos intensas por ser más localizadas. En 1902 ocurre de nuevo un brote en África, Rusia, y Asia que no fue controlado.

En el transcurso de la segunda pandemia, entre 1829 y 1850 el cólera alcanzó por primera vez costas de América. Se introdujo en 1832 por Canadá y se propagó. Simultáneamente apareció en EE.UU. durante 1834 y de allí se difundió. En 1832 se tiene conocimiento de su ingreso a la América Latina. En 1833 México fue estremecido por esta enfermedad. Para esa misma fecha el cólera atacó a Cuba y en 1836 -1837 se extendió a Guayana, Guatemala y Nicaragua

En 1839 se cree que atacó al Perú y en 1848 EE. UU. vuelve a ser presa del cólera, extendiéndose por casi todo su territorio. En 1850 atacó a Colombia y se extendió a otros países vecinos. En la tercera pandemia ocurrida entre 1852 y 1860 EE. UU., México y las islas del Caribe se vieron afectadas por el flagelo. En 1854 y

1855 entra a Venezuela en un vapor procedente de Trinidad que atracó en Barrancas y fue confinado a la cercana isla de La Plata-en el Orinoco-desde donde se extendió. Brasil no se libró del cólera y padeció de epidemias como las de 1855y 1893, esta última alcanzó a su capital y a San Pablo.

En la cuarta pandemia ocurrida entre 1863 a 1875, el cólera reapareció en las islas del Caribe, México, Cuba, Chile, Paraguay. En 1873 y 1874 Argentina y EE.UU. fueron atacados nuevamente. La quinta pandemia entre 1881 y 1896 atacó NuevaYork en un barco proveniente de Italia.

En la sexta pandemia que ocurrió entre 1899 y 1923 no tocó América, siendo la isla de Madeira el sitio más afectado.

En la séptima pandemia iniciada en 1961, fue en 1973 que se descubrió en Texas y desde entonces casos autóctonos, relacionándose al consumo de ostras crudas en México. En 1990 se conocen casos en Luisiana.

Actualmente tenemos un nuevo repunte del cólera el cual debe ser controlado.

DEFINICION

El cólera es una enfermedad infecto-contagiosa, la cual se caracteriza por una diarrea profusa, masiva, aguda y deshidratante, con deposiciones semejantes al agua de arroz, y depleción rápida de líquidos y electrólitos intra y extracelulares causada por la presencia del *Vibrio cholerae* en el intestino delgado, y con tendencia a ser epidémica.

Este síndrome puede aparecer en infecciones por otras especies de vibriones, pero a menudo no se consigue aislar ningún germen patógeno. En ocasiones se observan síndromes análogos producidos por otros gérmenes patógenos conocidos como por ejemplo: shiguellosis, salmonelosis, etc., o que son atribuibles a una complicación de otras enfermedades infecciosas o intoxicaciones.

Es decir, que el término cólera solo se aplica a la infección producida por el *Vibrio cholerae*, vale decir los vibriones que se aglutinan en presencia de suero anti-O del grupo 1.

METODOS DE DIAGNOSTICO

La solicitud de exámenes de laboratorio por una sospecha inicial de cólera basada en el reconocimiento de las características clínicas típicas y el entorno epidemiológico apropiado, es sumamente importante. Como la mayoría de las diarreas bacterianas son

autolimitadas, los cultivos de heces generalmente se restringen a casos con síntomas graves que requieren hospitalización, persistente o recurrente, y la presentación clínica como disentería. El laboratorio clínico o de salud pública normalmente está organizado para procesar los especímenes siguientes un ritmo diseñado para identificar una lista de los organismos patógenos entéricos prevalentes en la región. La mayoría de los laboratorios quizás no inoculan los medios como es debido para aislar los vibriones amenos que se les pida específicamente lo que hagan.

Vibrio cholerae no es el único organismo que causa diarrea o heces como agua de arroz, aunque produce la enfermedad más grave. El método que adopte un laboratorio específico para el aislamiento de los vibriones dependerá de la frecuencia prevista y de la efectividad en función del costo de incorporar el medio TCBS con carácter rutinario. Los vibriones pueden ser aislados en otros medios de montaje en placas, pero una búsqueda específica puede necesitar identificar *V. cholerae*; o buscar bacilos gram negativos o colonias positivas a la oxidasa.

Los especímenes de heces se deben obtener al inicio de la enfermedad y preferentemente de las primeras 24 horas y antes que el paciente haya recibido agentes bactericidas. Los hisopos rectales probablemente son sumamente eficaces en la fase aguda de la enfermedad, pero menos satisfactoria para pacientes convalecientes.

Anticuerpos monoclonales basados en estudios enzimáticos unidos a ensayos inmunoabsorbentes por identificación y serolipificación del *Vibrio cholerae* 01.

Los anticuerpos monoclonales están directamente junto a antígenos o específicos de *Vibrio cholerae* 01 lipopolisacáridos donde usaron en diferentes relaciones enzimáticas (ECISAS), designado por identificación y serotipificación de *V. cholera* 01. Al intercalar ELISA, un anticuerpo monoclonal contra los grupos específicos antigénicos fueron usados como captura de anticuerpos mientras que la conjugación de peroxidasa y anticuerpos monoclonales directamente contra grupos y tipos antigénicos específicos fueron usados como anticuerpos secundarios. Anticuerpos monoclonales fueron siempre usados en la prueba ELISA, test inhibitorios con completa inhibición bacteriana en microtiter con *V. cholera* cubierto con *V. cholera* 01 tipo polisacárido.

En resumen, los anticuerpos monoclonales se demostraron al ser usados en test de aglutinación. La enzima inmuno-ensayo file igualmente sensible, demostrando reacciones positivas con todos *V. cholera* 01 junto a pruebas o ensayos mientras todo *V. cholera non-01* también junto a cepas de *E. Coli*, *Shigella*

sonnei, *Salmonella spp.*, *Citrobacter freundii*; and *Brucella abortus* fueron negativos. La aplicación de microtiter hace el inmunoensayo adecuado con bajo consumo de reactivos para detección de muestras de casos sospechosos como también del medio ambiente; (Gustafsson B. Karolinsko Sweden 1984).

Un procedimiento de coaglutinación para detectar *Vibrión cholerae* fue aplicado directamente a 125 muestras de material fecal recibidas en el laboratorio para cultivos bacteriológicos; muchos de éstos fueron casos sospechosos de cólera. De 47 casos detectados comprobados bacteriológicamente de cólera; 44 (93.6%) dieron resultados positivos por el método de coaglutinación. Hay una buena correlación entre el método de coaglutinación, la microscopia de campo oscuro y cultivos. (Jesudason Hahgavelv 1984).

El diagnóstico del Cólera lo clasifica el Ministerio de Sanidad y Asistencia Social de la siguiente forma:

Diagnóstico Clínico: El cual se caracteriza por diarrea líquida profusa, de inicio brusco, de curso rápido asociado a vómitos y calambres abdominales. La instalación es subida y grave, las deposiciones son de color blanquecino como «agua de arroz» y no tienen moco o sangre. La persona afectada puede defecar inicialmente 1 a 2 litros por hora en promedio, lo cual conlleva a deshidratación la cual se instala rápidamente. El estado de shock puede desarrollarse en pocas horas.

Diagnóstico Epidemiológico: es el paciente que presenta diarrea y/o vómitos que indique directamente de su gravedad y que además presente una de las siguientes circunstancias a) Proceder de una zona endemoepidémica de cólera y que haya entrado al área antes de 5 días del inicio de los síntomas, b) Contacto domiciliario de una persona procedente de una área endemoepidémica de cólera, c) Que haya sido contacto de un caso de cólera confirmado por laboratorio.

Diagnóstico de Laboratorio: Personas con cuadro de diarreas y/o vómitos independientemente de su gravedad, con resultado de laboratorio positivo por aislamiento y/o serología. La confirmación bacteriológica por cultivos y las pruebas de sensibilidad de la bacteria a los antibióticos son necesarias en los primeros casos que se presentan al hospital. Los laboratorios de bacteriología de todos los hospitales que conforman la red de laboratorios del cólera, que caracteriza el Instituto Nacional de Salud; está dotado de medios necesarios para aislamiento e identificación del *V cholerae*.

Una vez confirmada la etiología en los primeros casos que se presentan al hospital, se puede establecer el diagnóstico sólo sobre la base de los criterios clínicos. Sin embargo, es aconsejable una vez a la

semana llevar a cabo estudios bacteriológicos en una muestra de casos nuevos en un día para vigilar el patrón de resistencia a los antibióticos.

La toma de muestras en condiciones adecuadas es el requisito más importante para la confirmación bacteriológica de un diagnóstico de cólera. Las personas o los servicios encargados de esa actividad deben tener en todo momento una provisión suficiente de medios de conservación de las muestras durante el transporte.

1. Muestras clínicas: Hisopado rectal: El método más usado por razones prácticas es el hisopado rectal a pesar de que solo permite obtener alrededor de 0.1 ml de heces aún cuando sea tomado en las mejores condiciones. Se calcula que en 1 ml de heces coléricas típicas hay entre 10 y 10¹⁰ UFC de vibriones, por lo tanto si no se han administrado sustancias antimicrobianas al enfermo, el hisopado contendrá un número suficiente de vibriones.

Técnica A.- Introducir:

2. Heces Diarreicas: La extracción con sonda es el método adecuado aunque no resulta fácil de aplicar en las condiciones propias de las campañas. La muestra no debe tomarse del recipiente donde el enfermo ha hecho la deposición, ya que puede haber quedado contaminado por defecaciones anteriores, en cuyo caso se obtendrán resultados falsamente positivos. En cambio si el recipiente ha sido objeto de una desinfección previa, el análisis bacteriológico puede dar resultados falsamente negativos. Para la toma de muestra pueden usarse sondas de cauchos del No 26 al 28. Estas muestras deben ser recogidas durante la fase de diarrea acuosa.

Técnica .- Introducir un hisopo buferado en el recto unos dos centímetros aproximadamente, imponiéndole movimiento de rotación, recoger la mayor cantidad posible de material de las paredes de la ampolla rectal, dejando que el hisopo permanezca por algunos segundos con el fin de que el algodón absorba la mayor cantidad de muestra.

.-En caso de niños, colóquense de tal manera que descansen sobre el estómago. Sepárense ampliamente los glúteos del niño e introdúzcase el hisopo estéril, con movimiento circular, más allá del esfínter anal, no tocar periné (figura 1).

3. Vómitos: Los vómitos son menos satisfactorios que las heces para el aislamiento del *Vibrión cholerae*. En caso de su toma se procede de la misma forma que para recolectar heces diarreicas.

4. Muestras de portadores contacto y convalecientes: Los portadores, sean convalecientes o simples contacto eliminan menos vibriones (alrededor 10 a 10 por gramo de material fecal). Por este motivo conviene usar en vez de hisopados rectales, muestras de heces recientes debidamente obtenidas. Se utilizan varios métodos:

- a. Inocular por lo menos 1 gramo de heces reciente en unos 50 ml de solución de agua peptonada alcalina y practicar una incubación por espacio de 6 a 8 horas de encubar las placas.
- b. Para detectar un mayor número de portadores contacto y convalecientes se recomienda: Purgar al paciente administrando preferentemente 30 gramos de Manitol, o bien 15 a 30 gramos de Sulfato de Magnesio. Tomar para el examen la segunda o tercera deposición líquida.

5. Cadáveres: En caso de cadáveres, cuando la situación la demanda si se quiere confirmar por el laboratorio la muerte por cólera se pueden enviar muestras de: 1) excretas 2) intestino delgado.

La elección del medio para la siembra de placas depende de la experiencia de quien vaya a utilizarlo y de los recursos disponibles. Algunos medios clásicos no son inhibidores o sólo lo son ligeramente (agar nutritivo pH 7,5 agar gelatina pH 8,2), mientras otros son muy selectivos (medio TGBS pH 8,6; medio Monsur pH 8,5). Se debe utilizar para cada muestra tanto un medio selectivo como uno no selectivo. Se debe recordar que para el estudio serológico, pruebas de la oxidasa y otras pruebas bioquímicas, las colonias a investigar no deben provenir directamente de un agar selectivo, y debe realizarse pase por agar no selectivo (agar nutritivo, agar gelatina etc.) antes de realizar las pruebas.

Medios reactivos y técnicas

- 1.- Transporte y conservación
 - 1.1 Medio de Cary Blair.
 - Agua peptonada alcalina
 - Medio caldo de Monsur
 - Caldo taurocolato, felurito y peptona;
 - caldo gelatina fosfato salina.
- 2.- Medios de cultivos en placas

No selectivos (o ligeramente);

Agar mutativo; ¿?
Agar gelatina

Agar gelatina con faurocolato ¿? de sodio
Agar sal Bilzar;

3.- Medios selectivos y diferenciales

Agar TGBS (es más fuerte);
Agar liosulfato - citrato - Balis - Sacarosa;
Medio de Monsur;
Medio gelatina con taurocolato, tripticasa y talurito.
Medios, reactivos y técnicas para la identificación bioquímica.
Catalasa
Carbohidratos fermentación
indicador de Andrade
Citrato Simmons
Decarboxilación Base Moeller
Hidrólisis de la Esculina : Esculina calvo
Esculina Agar
Feralalorina
Gelatinasa (gelatina nutritiva)
Indol..... Caldo infusión corazón
Reactivo de Kovacs para Indol.
Klinger
Medio Movilidad: M.R.-V.P.=medio de clart
prueba de rojo de metilo lubs
indicador Rojo de metilo
Prueba del Voges-Proskaver
Reactivos (Barrilt)
Nitratos.
Reactivos.
ONPG.
Oxidasa (Kovacs).
O.F. (oxidación - fermentación) Medio de
Hugh y Lei levson.
Teleroncio Sales.
Urea de Christensen.
Almacenamiento de microorganismos
aislados. Almacenamiento por breve tiempo.
Conservación de cepas: Medio 1, Medio 2 y
Medio 3.
preparación de hisopos tamponados o
buferados.
Solución amortiguada de Sorensen.
Identificación serológica.
Solución de ioduro mercurio (Solución latina
iodurada).
Solución stock - solución de trabajo.
El mejor medio de enriquecimiento es el
agua peptonada alcalina (A-PSA) sin NaCl;
aunque permite el crecimiento de
demasiados competidores.

Técnica de recolección de aguas de excretas:

- 1.- Sistema de Moore:
Usar gasa en pliegues rectangulares de 40 por 40 cm

por 25 cm y amárrense 405 de estos pliegos con hilos. Envuélvase en papel grueso y esterilizar a 15 libras de presión durante 15 minutos. Almacenar estos paquetes a la temperatura ambiente.

Para tomar las muestras se desenvuelven varios paquetes de gasa y suspender uno o más mediante hilo o alambre delgados, dentro de las cloacas o los afluentes que desembocan al mar, ríos, lagos, etc.

Después de 24 horas, se recogen los paquetes de gasa (muestras) y se colocarán en frascos de boca ancha estériles, se cierran bien las tapas y se envían de inmediato al laboratorio. Las muestras deben analizarse lo más pronto posible después de su obtención.

2.- Método doble concentración:

Preparar agua peptonada alcalina a doble concentración. Distribuir 100 ml en frascos de boca ancha. Tomar aproximadamente 1001111 de agua de cañería directamente de la cloaca o del agua servida. Transportar a temperatura ambiente lo más rápido

posible hasta el laboratorio.

Reactivos para la prueba de la hebra:

- 1.- Solución madre.
- 2.- Solución de trabajo.
Solución de desoxicolato.

Técnica para la prueba de la hebra
Técnica sensibilidad a la Polimixina B.
Técnica de hemaglutinación en directo.
Técnica de hemólisis de glóbulos rojos.
Técnica para la sensibilidad al bacteriófago de Mukerjee.
Técnica de aglutinación sobre lámina con antisueros.

Fin de la Primera Parte. La Segunda Parte continuará en el próximo número.