

Cólera: Una revisión actualizada. Parte 3. Complicaciones del cólera. Tratamiento. Genética del cólera. Mecanismos de control de la epidemia. Referencias.

Pedro José Salinas

Postgrado de Medicina de Familia. Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes. Apartado 870. Mérida. Venezuela.

Agradecimientos

Esta revisión bibliográfica selectiva fue realizada con la valiosa ayuda de los 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 C. Araujo C., José G. Belisario M., Mary C. Di Stasio C., Humberto E. Del Pino S., Reyna A. Figueroa de L., Isabel C. Guerrero L., Carlos A. Pachano A., Irma E. Quiroz de Q., Carmen C. Silva A., Sonia D. Santiago S., Biamneys M. Urbaz.

Esperamos que el presente trabajo sirva de guía en aquellas poblaciones en donde el cólera diezma a la población y en donde no se ha presentado para que puedan prevenirla.

Resumen

Esta revisión, precisa y bibliográfica da información completa actualizada sobre el cólera desde su aparición en el mundo hasta la actual séptima pandemia, la cual penetró en América del Sur, incluyendo 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 ineficiencia en los portadores asintomáticos, lo que demuestra que el tratamiento sigue siendo principalmente la rehidratación oral y/o parental, sin olvidar que el éxito sobre esta enfermedad es poder prevenirla.

El trabajo es publicado en tres partes: Parte 1. Introducción. Historia. Definición. Diagnóstico. **Parte 2.** Aspectos epidemiológicos. Vacuna anticolérica. Modo de transmisión. Normas 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. Referencias.

Palabras clave: Cólera, *Vibrio cholerae*, epidemiología, vacuna, transmisión, recolección de muestras, investigación.

Abstract

Cholera: An updated review. Part 3. Cholera complications. Treatment. Genetics of cholera. Mechanisms for the control of the epidemia. References.

This review gives 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 Peru, Colombia and 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 rate will be lower or not at all. Research is currently carried out 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 parental rehydration. The paper is published in three parts: Part 1. Introduction. History. Definition. Diagnostic. (Salinas 1992. MedULA, Rev. Fac. Med. ULA 1:167-172). Part 2. Epidemiologic aspects. Anticholera vaccine. Transmission mode. Guide for samples and specimens collection, and mailing of samples for research on *Vibrio cholerae*. Mechanisms for control of epidemics. References. (Salinas 1993. MedULA, Rev. Fac. Med. ULA 2: 38-43).

Key words: Cholera. *Vibrio cholerae*. Epidemiology. Vaccine. Transmission. Samples collection. Research.

COMPLICACIONES DEL CÓLERA

El Cólera puede ser subclínico, un episodio ligero de diarrea sin complicaciones, o bien una enfermedad fulminante, con complicaciones y rápidamente mortal.

Según Wang y col. en una revisión hecha en 1986, concluyen que el desequilibrio hidroelectrolítico es la complicación más frecuente y constituye la principal causa de muerte en niños y ancianos, cuando no es diagnosticado y tratado a tiempo. En estos estudios se ha observado que el bicarbonato es el más afectado (es el que más se depleta) produciendo acidosis y el fallo renal agudo. En los individuos afectados por el *V cholerae* se encontró una hiperproteinemia causada por la deshidratación, una hiperfosfotemia por la acidosis láctica y el fallo renal. El calcio y el magnesio se elevan pero por lo general no producen alteraciones y cuando las producen son casos de tetania. Valenzuela y Luengas (1980) escriben que la insuficiencia renal aguda es una complicación grave en el cólera, por la disminución abrupta de la perfusión renal causada principalmente por la hipovolemia la cual es producida por trastornos circulatorios locales que ocasionan diversas alteraciones degenerativas de los nefronos. Potencialmente reversible en la medida que se repongan los perdidos; pueden ser de tipo funcional y orgánico y se presenta en pacientes con desequilibrio electrolítico severo, estado de choque o septicemia.

Con su método invasivo (colonoscopia) se logra observar que existe disminución en la absorción del agua y aumento en la excreción de potasio y esto es debido a que la toxina colérica aumenta la adenosín monofosfato ciclosa en las células epiteliales del colon, (Peter, Thomas 1986).

Pacientes con cólera han presentado síndrome diarreico profuso y emesis durante la enfermedad, esto lleva a deshidratación y acidosis, siendo inefectiva la terapia oral en estos casos severos (Nalin, Levine 1979).

En resumen, el Cólera produce un síndrome diarreico de gran intensidad. Por lo cual un aspecto muy importante lo constituye la investigación y el descubrimiento oportuno de las complicaciones entre las cuales tenemos: La deshidratación, el desequilibrio, la acidosis, la emesis y en casos pocos, frecuentes insuficiencia renal y tetania. El cólera puede desarrollarse rápidamente en los pacientes muy jóvenes, en los de edad avanzada debilitados por otra causa o como estos casos de una diarrea intensa.

TRATAMIENTO DEL CÓLERA

Gordillo publica un artículo en 1984, haciendo una revisión y encuentra que desde 1883 quedó establecido que la causa determinante de la muerte por gastroenteritis era la alteración de volumen y las depresiones en el equilibrio hidroeléctrico y ácido base de los líquidos corporales.

Se han realizado muchos trabajos experimentales para obtener una droga efectiva que reduzca de forma rápida la pérdida de fluidos corporales, entre ellos se pueden nombrar: El uso de ácido nicotínico (Herchhorn 1984), efecto de la somatostatina intravenosa por el grupo de A. M. Molle, efecto de las enzimas pancreáticas, su relación con el estado nutricional y la incidencia de cólera (Gyr y col. 1978). Con todo estos estudios se ha reafirmado una vez más que sólo la terapia de restitución de las pérdidas, de forma adecuada y a tiempo (ya sea por vía intravenosa u oral) en los casos de cólera permite reducir la mortalidad a menos del 1%, en todos los grupos de edad y en cualquier lugar que se presenten. Este tratamiento no es costoso, ni presenta dificultad técnica alguna, por lo que se puede y debe efectuar en cualquier servicio de salud.

En pacientes con diarrea aguda, el tratamiento inicial está dirigido a prevenir la deshidratación y se realiza con suero de rehidratación oral (SRO); si hay algún signo de deshidratación se debe corregir el déficit por vía oral o intravenosa y se utiliza SRO o solución Ringer de lactato (i.v.). En niños con menos de 20 Kg. calcular 100 cc /kg /peso en 4 horas o a libre demanda.

Manejo del paciente ambulatorio: Es un paciente no deshidratado; se debe aumentar ingesta de líquidos y continuar con la alimentación habitual. Ofrecer alimentos de fácil digestión: puré de verduras, sopa de plátanos, de pollo con zanahoria, jugo de guayaba, galletas de soda, agua y SRO a libre demanda por cada evacuación líquida que presente el paciente.

Manejo del paciente hospitalario: niños con deshidratación grave. 1. Expansión: 50cc/kg /peso solución de Ringer lactato más 0.5 mEq. de potasio por cada 100 cc de Ringer, esto corrige la hipovolemia o estado de shock. Controlar después de la expansión, diuresis, llenado capilar, pulsos periféricos, estado de conciencia; si no mejoran repetir la expansión las veces que sea necesario.

Corrección del resto del déficit: 15 a 20 cc /kg peso /hora de solución Ringer lactato o fisiológica. En las 2

horas siguientes es fundamental la medición de las pérdidas por diarrea y vómitos y reponer cada centímetro cúbico con solución fisiológica, Ringer o SRO por vía oral.

Tratar la acidosis metabólica descompensada cuando el pH es menor de 7.2. Utilizar la fórmula de déficit de base kg /0,3 (niños, adultos) 0,6 (R.N.) 0,4 (lactantes). Administrar la mitad del bicarbonato calculado lentamente en 1/2 a 4 horas.

Una vez equilibrado el medio interno del paciente y recuperado del estado de shock, pasar a vía oral lo antes posible.

En pacientes adultos o niños mayores, administrar tanto volumen como sea necesario para sacar al paciente del estado de shock. Una vez recuperado administrar SRO a sorbos cortos y frecuentes. Si hay muchas náuseas colocar sonda nasogástrica y administrar el SRO por gastroclisis. La meta es que la hidratación parental no se extienda por más de 3 a 4 horas.

Debe existir una evaluación clínica constante del paciente.

2. Antibióticoterapia.

Menores de 9 años:

Trimetropin-sulfametoxazol: 8 mg/kg peso c/12 h por 3 días (elección).

Eritromicina: 30 mg/kg c/6 h por 3 días. Alternativas.

Furazolidona: 5 mg/kg c/6 h por 3 días.

Mayores de 9 años:

Tetraciclina. 250 mgc/6 h. por~ días (elección).

Doxiciclina. 200 mgc/12 hs. dosis única (se prefiere cuanto está disponible).

TRM-SMZ: 160 mg. (TMR) c/12 h. por 5 días (alternativas).

Eritromicina: 250 c/6 h. por 3 días.

Furazolidona: 100 mg c/6 h. por 3 días.

Medicamentos que no deben usarse: antieméticos, corticoides, cardiotónicos, antiespasmódicos, antibióticos parentales, antidiarreicos.

El uso de quimioprofilaxis masiva no ha logrado limitar la propagación del cólera, los resultados han sido desalentadores, desviando el uso de otras medidas eficaces.

Puede decirse que a través de las pandemias y epidemias de la historia del cólera se han ensayado múltiples drogas cayendo en el área del ensayo y error, dejando a

un lado lo que Gordillo publica en 1984, que la hidratación oral se consideraba el método de elección para el tratamiento de la deshidratación y sobre todo para su prevención, hoy día se sigue manteniendo este criterio, pero a pesar de todo el avance de la tecnología moderna, la mortalidad por deshidratación debido al cólera persiste aumentada.

VACUNA CONTRA EL CÓLERA

En 1885 se ensayó por primera vez en España, la vacuna contra el cólera en humanos en un estudio llevado a cabo por Ferrán (Barakamfitye y col. 1986). Sin embargo, no es sino hasta 1964 que comienzan los ensayos clínicos bajo control en Calcuta, Dacca y Filipinas (Ruzcka, Crowdhury Akma, 1978). La vacuna estaba compuesta por cepas de cólera clásica o El Tor con un valor limitado. Los ensayos clínicos demostraron que la vacuna poseía un 50% de efectividad para reducir la frecuencia de la enfermedad clínica por un período de 3 a 6 meses, que no previene la transmisión de la enfermedad. Esta vacuna se colocaba intramuscularmente o en forma subcutánea, eran necesarias las dosis de refuerzos, su eficacia fue menor en niños. La aparición de complicación sumado a las nuevas experiencias con la vacuna oral hizo que la vacuna parenteral cayera en el olvido (Anónimo 1973).

VACUNA ORAL

La idea de la vacuna oral contra el cólera no es nueva, la preparación bacteriana muerta y viva como protección contra el cólera, se estudia desde hace 90 años en animales y en el hombre. (Holmgren, Svennerholm, 1987). En Goteborg (Suecia) han preparado una vacuna oral consistente en una combinación de bacterias coléricas muertas más la fracción B (fijadora de la toxina colérica, separada de la fracción activa A Tóxica). En estudios en voluntarios esa vacuna proporciona un grado modesto de protección, pero se requirieron de tres dosis espaciadas.

En Bangladesh se realizó un ensayo práctica consistente en comparar tres dosis de la vacuna combinada de un lado con placebo o solamente con bacterias coléricas muertas del otro. (Clemens, y col. 1991).

Actualmente es ampliamente aceptado que la producción de una apropiada secreción del IgA por parte del intestino delgado confiere inmunidad contra el cólera.

Se sabe que no toda la gente es igualmente vulnerable al cólera, y que la resistencia natural está asociada sobre todo con un grado elevado de acidez gástrica y con la inmunidad adquirida después de varias infecciones. (Clemens, y col. 1991). Esto último puede explicar por qué en las zonas endémicas el cólera ataca sobre todo a los niños y a los adultos jóvenes. La infección es rara en los lactantes (la leche materna parece proteger contra la enfermedad) y es particularmente grave en las embarazadas (Clemens y col, 1986).

En el tratado Texas Star-SR, se obtuvo por mutación química una ausencia de la actividad de la subunidad A, con retención o disminución del promedio de síntesis de la subunidad B. La llave inmunológica parece ser los elementos somáticos que provocan la actividad de vibrión, lipolisacárida, hemoaglutinación flagelar y los antígenos de la proteína de la membrana exterior.

Por otro lado en Maryland y Boston han extraído selectivamente del vibrión por manipulación genética, los genes determinantes de la fracción A de la toxina colérica, incapacitando así a las cepas para ocasionar diarreas graves. Las vacunas manipuladas genéticamente colonizan activamente el intestino delgado, estimulan la producción de altos niveles de anticuerpos u confieren protección con una sola dosis oral. Sin embargo la mayoría de los antígenos provocan en el 40% de los sujetos una diarrea benigna.

El biotipo El Tor causa muchas infecciones asintomáticas (100 portadores por casa clínico en comunidades superpobladas y con falta de higiene).

Las vacunas actualmente disponibles no ayudan a controlar el cólera, por lo siguiente:

- a.- Carecen de suficiente eficacia.
- b.- Con frecuencia demuestran que no tienen la potencia requerida.
- c.- La inmunidad que producen dura sólo de 3 a 6 meses.
- d.- La vacunación no reduce la tasa de infecciones asintomáticas.

Y lo que es mas importante, la vacunación produce un falso sentido de seguridad en los vacunados y las autoridades de salud, que pueden descuidar, entonces, la aplicación de las medidas de saneamiento ambiental que hasta el presente son las únicas armas que han demostrado ser eficaces para el control del cólera.

GENÉTICA DEL CÓLERA

El cólera se ha difundido extensamente desde 1991, hasta afectar al menos 98 países.

La amplia experiencia con la séptima pandemia del cólera, ha demostrado que es imposible evitar la introducción de éste en un país.

Sin embargo, la propagación dentro de un país puede contenerse mediante medidas de control apropiadas. En el curso de las tres últimas décadas, la investigación ha contribuido sustancialmente a la comprensión de la epidemiología y tratamiento clínico de la enfermedad.

Motiva esta actualización la presumible llegada del cólera asiático a nuestro país en un lapso más o menos breve. En 1986 habían 92 países afectados, y América del Sur era la única zona geográficamente indemne, pero con la epidemia que actualmente se desarrolla en Perú, ya esta situación ha dejado de ser cierta (Romer 1990).

Se han hecho estudios de subunidades de genes, tanto estructurales como funcionales de las toxinas del cólera, en donde se hace mención de la quimera del gen de la subunidad B, igualmente de los nucleótidos de genes de las toxinas del *vibrión cholerae* GIX-A Texas Star-SR (Brickman, 1990). Es una enfermedad diarreica aguda causada por el *vibrión cholerae*, una bacteria que puede colonizar la luz del revestimiento mucoso del intestino delgado. En las células del revestimiento mucoso está presente un receptor específico, el gangliósido GM, al cual se adhiere la toxina liberada por las vibraciones. En consecuencia viene estimulando el sistema nucleótido cíclico, regulador de la secreción, sin que aparezca con daños histológicos, se inicia un pasaje muy rápido de los líquidos corporales hacia la luz intestinal, con grandes pérdidas de líquido: de 10 a 35 litros en 2 a 4 días.

El agente infeccioso es el *vibrión cholerae*, con sus biotipos clásicos y El Tor y sus serotipos: Inaba y Ogawa., (D'Suse, 1990).

Todos ellos producen la enfermedad que clínicamente no se diferencia, pero en el cólera clásico la proporción entre la enfermedad grave y los asintomáticos es de 1-5 ó 1-10, mientras que en el cólera por Tor es de 1-25 ó 1-100.

La toxina del cólera es conocida por la inhibición linfocitaria de la activación de la adenil ciclase monofosfato (Woogen, 1987).

En este estudio los efectos de ambas toxinas del cólera (CT) y la subunidad proteica B (CT-B) de la

toxina del cólera sobre la proliferación linfocitaria en vitro, fue examinada usando una variedad de actividades celulares; tanto la (CI) como la (CT-B), inhibieron la proliferación de células T inducidos por mitógenos y antígenos, y la proliferación de células inducidas por autoinmunoglobulina M.

La (CT) y la (CT-B), la unión de ésta en la superficie de la membrana del linfocito, interfiere en algunas vías como los mecanismos de activación principal y de proliferación. La inhibición mediada por (CT-B) aparenta inhibir a ambos por enlazamiento de la vía de la subunidad B y por activación de la vía de la adenil ciclasa a través de entrelazarse con (a subunidad A).

Un análisis estructural y funcional de la estructura quimérica del gen de la subunidad B (Dertzbauch, 1990), que es un péptido sintético de los residuos de los aminoácidos 345 al 359, de la enzima glucocil tranferasa B del estreptococos mutans, fue genéticamente fusionado al final de la N-terminal del gen de la subunidad B de la toxina colérica.

Los monómeros de la proteína genérica ensamblados en los oligómeros fusionales, sólo mostraron pequeñas diferencias de conformación con la CT-B nativa mediada por dicroísmo celular.

La quimera tiene al gangliósido GM-1 y por lo tanto retiene la actividad biológica del CT-B.

Estos resultados demuestran que la fusión genética de pequeños péptidos de la CT-B, tiene sólo mínimos efectos en la estructura y fusión de este proteína.

Esta quimera mostró inmunogenecidad cuando fue dada ratones. Este tipo de trabajo tiene implicaciones importantes en la construcción de la quimeras del CT-B, para el uso de vacunas orales.

Por otra parte la donación molecular de nucleótidos de genes de toxina de *Vibrión cholerae* GIX-A Texas Star-SR Bricman, 199Q), es un derivado de la cepa Tor del *Vibrión cholerae*, éste resulta de la sustitución de la treonina por analina en la posición 191 del aminoácido 258.

El análisis inmunológico detectó el mutante (CTXA) intracelularmente, pero no extra-celularmente, en cualquiera de las etapas de crecimiento.

En conclusión puede decirse que el estudio de estas subunidades de la toxina del *cholerae* ha traído como resultado, determinar la susceptibilidad del *vibrión cholerae* y crear determinada inmunidad para la fabricación de vacunas.

MECANISMOS DE CONTROL DE LA EPIDEMIA

La OMS, en 1991 a través de estudios realizados por el Programa Regional de Control de las Enfermedades Diarreicas (Anónimo 1991 d) y las pautas para el Control de la Epidemia de Cólera en el Perú (Anónimo 1991 j), consideran que en una comunidad no preparada, el cólera puede producir la muerte de hasta 50% de los pacientes. Cuando se organizan servicios y se dispone del tratamiento apropiado, la letalidad puede reducirse a sólo 1% de los casos.

Las condiciones de vida de la población (pobreza, carencia de agua y saneamiento, alta contaminación, etc.) intervienen de un modo crucial en el proceso de determinación y propagación de las epidemias de cólera y, actualmente gran parte de las poblaciones se encuentran en condiciones de marginalidad. Para hacer frente a tal situación se requiere de una preparación que contemple los aspectos médicos, ambientales, culturales, educativos y económicos asociados al problema.

Si bien no es posible prevenir la introducción del cólera en un país, puede limitarse su difusión en él, mejorando las condiciones sanitarias del medio y manteniendo una vigilancia intensiva.

Las autoridades sanitarias en las nuevas áreas infectadas, a veces presionada por la prensa hostil y un público ansioso y reclamante, pueden ser llevadas a tomar actitudes drásticas o a establecer medias que no sean efectivas para el control de la enfermedad e incluso contraproducentes para los fines de la vigilancia, como el imponer la cuarentena a una familia, comunidad o área al identificar casos de la enfermedad, el funcionamiento de un cordón militar y la restricción del movimiento de personas o mercaderías, dentro o fuera de las áreas infectadas. Esas medidas contribuyen a la histeria entre las personas y perpetúan conceptos equivocados referentes a la gravedad, ineffectividad y diseminación de la enfermedad. El miedo a la enfermedad y aún el pánico no son raros en las comunidades donde ocurren muertes por cólera.

El personal de salud deberá trabajar y familiarizarse con las comunidades, ofreciendo servicios de buena calidad, llegar a acuerdos con los líderes, utilizar recursos de la comunidad, organizar Comités Locales y distribuir responsabilidades dentro de las mismas.

Por último, la estrategia de vigilancia epidemiológica y control del cólera debe estar dirigida a evitar la diseminación. Por consiguiente, es necesario conformar

equipos bien estructurados con responsabilidad y destreza y dotado de recursos para la acción efectiva en donde el personal de salud, la comunidad organizada y el gobierno coordinen esfuerzos conjuntos a fin de contrarrestar el avance arrollador de esta epidemia de cólera.

ACTIVIDADES A LARGO PLAZO (MEDIDAS PREVENTIVAS)

Según Barua y col. en 1971, los países amenazados con el cólera o donde éste es endémico deben establecer Comités Nacionales y regionales de vigilancia y lucha anticólera. Estos Comités tendrán la misión de proponer las medidas idóneas, dirigir las actividades dentro del país y coordinar la asistencia internacional y bilateral.

Los Comités de los países amenazados deberán investigar las posibles vías de entrada de la infección y cerciorarse de que los laboratorios de las regiones vulnerables cuenten con todo lo necesario en materia de equipo, productos químicos, medios de diagnóstico, medicamentos y soluciones parenterales, medios de tratamiento (camas especiales para coléricos, lencería, etc). Deben así mismo constituir equipos de bioanalistas, microbiólogos, epidemiólogos, clínicos e ingenieros sanitarios o técnicos de saneamiento, a los que se adiestrará en las medidas de lucha anticólera y establecer puestos periféricos o equipos móviles provistos del material necesario para las encuestas y la recogida de muestras.

A.- CAPACITACIÓN SOBRE EL TRATAMIENTO CLÍNICO DE LA DIARREA AGUDA.

El personal médico y paramédico deberá recibir una capacitación intensa y continua, que garantice su familiaridad con las técnicas más actualizadas de manejo de las enfermedades diarreicas agudas, incluido el cólera.

B.- EDUCACIÓN SANITARIA.

Es esencial para concientizar al público y obtener su participación en las medidas de control. Un brote puede controlarse con más rapidez cuando el público comprende el problema y sabe cómo ayudar a resolverlo. El Ministerio de Sanidad y Asistencia Social en Venezuela, (Anónimo 1991 i) recomienda que deben planificarse acciones dirigidas a la promoción y ejecución de actividades a fin de involucrar a todos los

entes del sector en la ejecución de acciones y la determinación de la situación existente a fin de programar nuevas acciones.

C.- SANEAMIENTO AMBIENTAL.

La correcta disposición o eliminación sanitaria de las heces humanas y la basura, la higiene personal y la seguridad de los alimentos, la lucha contra las moscas y el suministro de agua potable, reducen sustancialmente el riesgo de transmitir agentes patógenos entéricos, entre ellos el vibrión del cólera.

Recolección y disposición de heces humanas y la basura.

Las instalaciones apropiadas para la disposición de las heces humanas (sanitarios, letrinas, pozos sépticos, etc) son una necesidad básica de todas las comunidades.

Al construir sistemas sanitarios, por ejemplo letrinas, deben prestarse atención a las costumbres locales y a las características del terreno. Deberá enseñarse a la población a utilizar las letrinas, informárseles de los peligros de defecar al aire libre, en el agua o cerca de las fuentes de agua, y de la importancia de lavarse bien las manos con jabón o ceniza después de defecar.

Debe prohibirse el uso de aguas residuales en agricultura, lavado de vegetales y frutas.

Según las Pautas para el Control del Cólera (Programa de Control de las Enfermedades Diarreicas, de la OMS) (Anónimo 1991 j), las heces de los pacientes hospitalizados deben ser tratados con ácidos suficientes para disminuir el pH a nivel menor de 2,5 durante 30 minutos de contacto, antes de eliminarlas.

Debe controlarse el sistema de almacenamiento, recolección, transporte y disposición final de las basuras. Donde no exista recolección proceder al acumulado diario y quemarla o enterrarla.

Recolectar la basura en bolsas o en depósitos con tapas para evitar la proliferación de moscas.

En zonas donde hay sistema de alcantarillado, promover que el papel higiénico usado se deseché en el sanitario, y no en un receptáculo de basura.

En lugares donde no hay alcantarillado, exigir que el papel higiénico usado sea incinerado diariamente y que los pañales desechables se incineren o entierren diariamente.

SUMINISTRO DE AGUA POTABLE

Puesto que el agua es el medio más importante de

transmisión del cólera, ha de hacerse todo lo posible por proporcionar agua salubre o potable para lavarse y cocinar, así como para beber.

El Boletín Epidemiológico de la OPS, (Anónimo 1991 b), en el volumen 12 del año 1991 recomienda aumentar a 0,2 mg /litro el nivel de cloro residual libre en los sistemas de suministro de agua con presión continua durante las 24 horas y a 0,5 mg /litro en aquellos con presión intermitente. Instalar y operar equipos de desinfección el agua que se usa en la producción de hielo.

En las zonas rurales donde no se dispone de agua potable deberá enseñarse a las personas a higienizar el agua en el hogar, hirviéndola o añadiéndole un producto liberador del cloro.

En ausencia de cloro se hervirá el agua durante 5 minutos a partir del hervor; aunque hervir el agua a borbotones durante 2-3 minutos es suficiente para inactivar el *V. cholerae*.

Para las comunidades que carecen de sistemas de agua comunitarios y que dependen de camiones cisternas, se recomienda adoptar la práctica de desinfectar el agua en el momento de llenar los camiones, y vigilar su nivel residual en el lugar de la entrega. En este caso, el nivel de cloro debe ser aproximadamente 3 mg /litro para ayudar a contrarrestar la muy probable contaminación de los envases caseros para almacenamiento de agua.

¿CÓMO HACER SEGURA EL AGUA MEDIANTE SU DESINFECCIÓN CON CLORO?

En Pautas para el Control de Cólera (OMS) (Anónimo 1991 j), se recomienda que para preparar una solución básica de cloro agregar a un litro de agua, 4 cucharaditas (16 gramos) de hipoclorito para uso de piscinas ó. 10 cucharaditas (40 gramos) de polvo blanqueador de ropa.

Para hacer segura el agua, agregue solución básica de cloro al agua para asegurar una mezcla apropiada..

Agua	Solución Básica
1 litro	3 gotas
30 litros	1 cucharadita
4550 litros	1 litro

El agua tratada con cloro ha de dejarse reposar por 20-30 minutos antes de utilizarla.

Inocuidad de los alimentos

Se deben aplicar los siguiente principios:

- Utilizar agua pura hervida;
- Aplicar suficiente calor a los alimentos para que estén

totalmente cocidos (tratamiento térmico superior a los 80°C durante 5 minutos como mínimo;

c.- Consumir los alimentos cocinados mientras están aún calientes;

d.- Lavar y secar todos los utensilios de cocina, especialmente la tabla de cortar, después de usarlos;

e.- Lavarse las manos con jabón antes de preparar y consumir los alimentos y después de defecar.

f.- Evitar el consumo de agua y alimentos crudos, sobre todo los de origen marino, así como refrescos, raspados, helados, chupetas, etc., de procedencia dudosa, principalmente de ventas ambulantes.

g.- Prohibida la pesca en los alrededores de las descargas de aguas residuales.

h.- Detección de un brote de cólera: Vigilancia y notificación de casos. Según las Pautas para el Control del Cólera la vigilancia continua de los casos de diarrea es la base para la detección temprana de cólera.

Debe mantenerse un registro diario de los casos de diarrea, proporcionando nombre, dirección edad y sexo de cada paciente, y la fecha en que comenzó la enfermedad.

En caso de un brote de diarrea, deben concertarse investigaciones bacteriológicas y epidemiológicas para confirmar su etiología.

Deberá adiestrarse a los trabajadores de la salud a detectar cualquier señal de un brote de cólera,

1.- Un aumento en el número diario de pacientes con diarrea, especialmente los que tienen deposiciones de «agua de arroz».

2.- Diarrea líquida que ocasiona deshidratación grave o la muerte de una persona mayor de 10 años de edad.

La notificación de casos a las autoridades locales de salud es obligatoria (Anónimo 1991 j).

I.- RESPUESTAS INMEDIATAS A LA AMENAZA DE UN BROTE (PERÍODO DE INVASIÓN).

Según Montero (1991), del Programa CED de la OPS, se deben tomar medidas de emergencia a todos los niveles frente a una epidemia de cólera.

Barua y col (1971), refieren que el descubrimiento de un caso confirmado de cólera debe ir seguido inmediatamente de las siguiente medidas: notificación, hospitalización del enfermo, estudio bacteriológico de los familiares y contactos domésticos, administración profiláctica de antibióticos a los contactos más íntimos y búsqueda de nuevos casos y de sus contactos.

A raíz del descubrimiento del primer caso se hará una encuesta epidemiológica para descubrir la fuente de infección y si es posible, eliminarías.

Cuando ocurre un brote de cólera, las medidas de control consisten principalmente en reforzar e intensificar las actividades preparatorias ya establecidas.

Además deberán iniciarse las actividades siguientes:

A.- COMITÉ COORDINADOR NACIONAL

Encargado de lo siguiente:

- 1.- Conseguir la colaboración regional e internacional.
- 2.- Recolectar y diseminar información.
- 3.- Organizar la capacitación que sea necesaria.
- 4.- Comprar, almacenar y distribuir los suministros requeridos.
- 5.- Ejecutar, vigilar y evaluar las actividades de control.

B.- ESTABLECIMIENTO DE EQUIPOS MÓVILES DE CONTROL

Constituidos por un médico, un enfermero, un técnico de saneamiento ambiental, un técnico en higiene de alimentos, un promotor social, un vehículo en buenas condiciones y material suficiente (desinfectantes, sobres de rehidratación oral, antibióticos, soluciones hidratantes parenterales, fichas epidemiológicas de cólera, etc).

Deben estar capacitados para lo siguiente:

- 1.- Establecer y operar un centro temporal de tratamiento.
- 2.- Aplicar medidas apropiadas de saneamiento ambiental y desinfección.
- 3.- Llevar a cabo actividades de Educación Sanitaria y divulgar información al público para evitar el pánico.
- 4.- Identificar los contactos inmediatos de los pacientes y proporcionar quimioprofilaxis selectiva.
- 5.- Realizar un estudio epidemiológico para tratar de determinar la modalidad de transmisión (vehículo, persona, tiempo, lugar) de la enfermedad en el brote, a fin de planificar medidas de control pertinentes.
- 6.- Recoger especímenes de heces y del ambiente para enviarlos a un laboratorio bacteriológico.
- 7.- Proporcionar el apoyo logístico requerido a los laboratorios y establecimientos de salud.

C.- SUMINISTRO Y EQUIPOS

Deberá coordinar su adquisición, necesidades de urgencia y distribución.

D.- ESTABLECIMIENTO DE CENTROS DE TRATAMIENTOS DE URGENCIA.

En las localidades donde no existan establecimientos de salud, pueden establecerse instalaciones temporales de tratamiento en casa, escuelas o tiendas de campaña.

II MANEJO DE LA ATENCIÓN MÉDICA.

La confirmación bacteriológica (aislamiento e identificación del *V Cholerae*) y las pruebas de sensibilidad de la bacteria a los antibióticos son necesarias en los primeros casos que se presenten al hospital. Una vez confirmada la etiología, establecer sucesivos diagnósticos sólo en base a los criterios clínicos (diarrea líquida profusa como «agua de arroz» sin moco ni sangre, de inicio brusco, de curso rápido, asociado a vómitos y calambres abdominales; fiebre baja o ausente, deshidratación y estado de shock en pocas horas).

Es aconsejable una vez a la semana llevar a cabo estudios bacteriológicos en muestras de casos nuevos, para vigilar el padrón de resistencia a los antibióticos.

Es posible que algunos casos de diarrea aguda severa no sean debidos al cólera; pero en condiciones de epidemia es preferible considerarlos como tales.

De acuerdo con el grado de deshidratación, decidir si el caso puede ser manejado ambulatoriamente o se requiere manejo dentro del Centro de Salud.

Destinar un área del Centro de Salud donde deben concentrarse los casos de cólera que requieran hospitalización.

Dotar al personal que labora en la unidad de hospitalización de material de bioseguridad tales como batas, mandiles o mandilones (delantales grandes colgados al cuello) y guantes. La bata debe usarla toda persona que tenga contacto con el paciente o con sus excreciones. El empleo de la bata es personal.

El tensiómetro y estetoscopio no requieren precauciones especiales, excepto si se contaminan con heces; en cuyo caso, se limpiarán con una solución germicida.

La ropa de cama y cualquier otro material sucio deberán colocarse en bolsas plásticas, cerradas. Los colchones y almohadas deben cubrirse con forros plásticos impermeables que se limpiarán con una solución detergente germicida o se lavarán y se des-

infectarán junto con la ropa de cama en la lavandería, durante la desinfección terminal.

La desinfección terminal es la que se practica al concluir la enfermedad, por curación o muerte del enfermo en los locales donde ha permanecido, ropa de cama, vajillas, etc, con el fin de destruir los microorganismos que pudiesen quedar.

Las heces y vómitos eliminados por los pacientes ya sea en la poceta, patos, envases recolectores de las camas especiales de cólera u otro recipiente, debe ser desinfectado (mezclándose con solución dorada y reposando 30 minutos) antes de su disposición final a la red de cloacas.

Si el personal, en la sala de hospitalización, no es suficiente, permitir el ingreso de los familiares de los pacientes, para cooperar, sobre todo en la administración de la terapia de rehidratación oral, instruyendo a los familiares acerca de las medidas de higiene personal que deben observar mientras permanezcan e dichos recintos de hospitalización.

Todo el personal se abstendrá de beber y comer en la sala de hospitalización.

IV.- ¿CÓMO EVITAR LA PROPAGACIÓN DE UN BROTE?

El Cólera se contrae al beber agua o comer alimentos contaminados por *Vibrio cholerae* (Anónimo 1991 j). La prevención se basa en reducir las probabilidades de ingerir los vibriones.

Según Pautas para el Control del Cólera (Programa de Control de las Enfermedades Diarreicas de la OMS) (Anónimo 1991 a) en 1991 cuando el cólera aparece en una comunidad, se debe promover intensa y activamente la eliminación adecuada de las heces humanas, la purificación del agua y las buenas prácticas de higiene alimentaria. Además deben aplicarse las medidas siguientes:

A.- EDUCACIÓN SANITARIA DE LA POBLACIÓN Y ACCIÓN GUBERNAMENTAL

Deberá mantenerse a la comunidad constantemente informada y educada acerca de la extensión y gravedad del brote. Deberán utilizarse todos los canales de difusión disponibles para informar y tranquilizar al público acerca de la simplicidad de los métodos de tratamiento y de las ventajas de notificar con prontitud los casos de cólera. También debe informarse al público acerca de las fuentes

de contaminación y las formas de evitar la infección.

Según Sub Centros de Infecciones Hospitalarias (Sinabid) debe propiciarse el control sanitario de la venta ambulatoria o callejera de alimentos, incrementarse la cloración en las plantas de tratamiento de agua potable y vigilar el cloro residual en la red de abastecimiento de agua, el cual no debe ser inferior a 0,5 ppm.

Debe distribuirse cal viva para el tratamiento sanitario de excrementos y basura.

Según Romer y Porras (1991) en artículo realizado por el Servicio de Sanidad de las Fuerzas Armadas de Venezuela recomiendan que en el caso de utilizar sanitarios empotrados a redes para la disposición de aguas negras, debe colocarse en ellos unos 100 ml (medio vaso) de ácido muriático, Lisol, creolina o algún otro desinfectante. También podría utilizarse una cucharada grande (15 gramos) de hipoclorito. Estos sanitarios no deben vaciarse (halarles la cadena, pasarles bomba) después de cada evacuación. Al contrario se deben reunir varias evacuaciones y vaciarlos periódicamente; pero sólo después de haber transcurrido una hora a partir de la última de ellas de lo contrario los Vibriones, llevados por las aguas de las cloacas, contaminarán ríos, quebradas y aguas costeras.

B.- CONTROL DEL PACIENTE Y DE LOS CONTACTOS

Conviene hospitalizar a los enfermos que padezcan la enfermedad aguda; pero, no es necesario de aislamiento estricto. Las salas sobrecargadas de pacientes con cólera pueden funcionar sin riesgo para el personal y los visitantes, siempre que se laven las manos y sigan los procedimientos higiénicos básicos.

Deben vigilarse los contactos por 5 días (período de incubación del cólera) a partir de la última exposición recomendándose la quimioprofilaxis con tetraciclina o furazolidona para los contactos familiares. No está indicada la inmunización de los contactos.

C.- MANEJO DE CADÁVERES Y DESINFECCIÓN

Por la posibilidad de que se contamine todo lo que rodea a un paciente de cólera; deberá fomentarse la desinfección de los cadáveres, habitación, vestimenta y artículos utilizados por el paciente.

Los funerales de pacientes de cólera fallecidos, deberán efectuarse con rapidez cerca del lugar donde ocurrió la muerte.

Deben evitarse las reuniones funerales, los lavados rituales de los muertos o las comidas durante los funerales.

D.- QUIMIOPROFILÁXIS Y VACUNACIÓN

Según la OPS (Anónimo 1991 b) el tratamiento en masa de una comunidad con antibióticos, conocido como quimioprofilaxis masiva, nunca ha logrado limitar la propagación del cólera. Todo ello, debido a varias razones: propagación de la infección más allá de los límites mientras se organiza, distribuye, administra y surte efecto el medicamento, duración del efecto del antibiótico, personas que no toman medicamentos, etc. Puede ser útil aplicar el tratamiento selectivo a los miembros de una familia que comparte los alimentos y la vivienda con un paciente de cólera. Igualmente, puede indicarse quimioprofilaxis selectiva cuando se presentan casos en poblaciones cerradas (internados, cuarteles, asilos, prisiones, etc.).

Benenson en 1980, la OMS y la OPS (Anónimo 1991 j), refieren que las vacunas actualmente disponibles no ayudan a controlar el cólera, por las razones siguientes:

- 1.- No son suficientemente eficaces.
 - 2.- Con frecuencia no tienen la potencia requerida.
 - 3.- La inmunidad que producen dura sólo de 3 a 6 meses.
 - 4.- No reducen la tasa de infecciones asintomáticas.
- Igualmente la OMS y la OPS recalcan que la vacunación produce un falso sentido de seguridad en los vacunados y en las autoridades de salud, lo que puede inducirles a descuidar la aplicación de medidas durante campañas de vacunación, pueden introducirse amenazas más graves para la salud como por ejemplo hepatitis transmitidas a través del suero y riesgo de infección por VIH.

E.- RESTRICCIONES AL VIAJE Y AL COMERCIO (CORDÓN SANITARIO)

Las restricciones de los viajes y el comercio entre países o entre distintas regiones no suelen evitar la introducción del cólera. Es difícil detectar y aislar a todas las personas infectadas, la mayoría de las cuales no tienen síntomas de la enfermedad. Por lo común, no se justifican las medidas que prohíben o entorpecen el movimiento de personas, alimentos y otros artículos, salvo que estén específicamente indicadas por razones epidemiológicas.

El Cordón sanitario desvía personal y recursos de otras actividades de control más eficaces.

F.- LABORATORIO DE DIAGNÓSTICO

El análisis de laboratorio de los especímenes tomados de los primeros casos sospechosos es esencial para confirmar la presencia del cólera, a fin de poder movilizar los recursos y determinar las características epidemiológicas del brote.

La única forma de confirmar la presencia del cólera en una nueva zona es mediante el examen de nuestras fecales de las personas que se presumen estén infectadas.

V.- DESPUÉS DE CONTROLAR UN BROTE. (PLANES A LARGO PLAZO)

Es importante recordar que después de varios meses, una epidemia de cólera disminuirá por sí sola, una vez que haya cobrado su costo en personas susceptibles. Según la OPS (Anónimo 1991 b), la reducción resultante en el número de casos nuevos puede instar a adoptar un falso sentido de seguridad y disminuir el incentivo para montar las necesarias barreras ambientales de carácter permanente. Este, es un período crítico, porque si no continúan las intervenciones necesarias, aumenta enormemente la posibilidad que el cólera se haga endémico.

Eso, significará brotes estacionales regulares que se convertirían en fuente para la introducción de la enfermedad y epidemias subsiguientes en otros países.

Durante varios meses después de terminada la epidemia se proseguirá la investigación bacteriológica de vibriones en todos los casos de diarrea, con el fin de descubrir posibles casos nuevos con sus contactos y pacientes asintomáticos a fin de aislarlos y tratarlos en consecuencia.

Las medidas de control de emergencia deberán conducir a la formulación de medidas de control a largo plazo. El suministro público de agua potable, las instalaciones de saneamiento ambiental, los programas para la educación sanitaria del público, el uso adecuado de letrinas y las prácticas de higiene personal deben mantenerse continuamente, al igual que la vigilancia epidemiológica.

BIBLIOGRAFÍA

- Anónimo. 1973. Boletín Panamericano de la Salud. Enero.
Anónimo. 1988. Cholera Vaccine. 260: 2.489-2.490
Anónimo. 1990. Cholera – Worldwide. JAMA 264: 4410.
Anónimo. 1991a. A Cholera Epidemic in South Africa. 1980-1987. Epidemiological features. 79: 539-544.
Anónimo. 1991b. Actualización: Situación del cólera en las Américas. Boletín epidemiológico OPS. 12: 1-24.

- Anónimo. 1991c. Cólera: Aspectos epidemiológicos, preventivos y clínica terapéutica. P.C.M., 5:1-21.
- Anónimo. 1991d. Cólera: Subcentros. Central de infecciones hospitalarias. HUC. Programa de diseminación selectiva de información para los médicos del área rural. Sinadib. 29/91:1-20.
- Anónimo. 1991. epidemia del cólera en el Perú y pautas para su control. Bol Ofi. Sanit. Panam. Salud 110:4.
- Anónimo. 1991f. Cholera in New Jersey and Florida. 40: 287-289.
- Anónimo. 1991g. El cólera en Latinoamérica, nota histórica, Tribuna Médica. Anónimo. 1991h. Epidemia del cólera en el Perú y pautas para su control. Programa de diseminación selectiva de información para los médicos del área rural. Sinadib. 29/91:1-20 (Sistema Nacional de Documentación e Información Biomédica).
- Anónimo. 1991i. Manual de procedimiento para la prevención y manejo de enfermedades y el cólera (Ministerio de Sanidad y Asistencia Social). Caracas, abril.
- Anónimo. 1991j. Pautas para el control del cólera. Grupo CID para el diálogo sobre la diarrea. Programa regional de control de enfermedades diarreicas. Boletín epidemiológico OPS 12.
- BARAKAMFITIVE D, BARÚA D, BURIOR T, LEVINE M. 1986. Lucha contra el cólera. Salud Mundial, OMS, abril, 21:25.
- BARUA D, BURROWS W, GALLUT J. 1971. Lucha contra el cólera: Prontuario y guía práctica. Bol. Ofic. Sanit. Panam 70. Programa de diseminación selectiva de información para los médicos del área rural. Sinadib. 06/91: 452-454.
- BLACK R, LEVINE M, CLELMENLS M, YOUNG E, SVENNERHOLM A, HOLOREM J. 1987. Protective Efficacy in Humans of Killed Whole-Vibrio Oral Cholera Vaccine with and without the B Subunit of Cholera Toxin. Infection and Immunity. 55:1116-1120.
- BEESON P, McDERMOTT W. 1977. Tratado de Medicina Interna. Edit. Panamericana. México. Tomo 1 PP 438-440.
- BENENSON A. 1980. El control de las enfermedades transmisibles en el hombre. OPS 13a Ed. PP 48-53.
- BRICKMANT 1990. Infection and Immunity. 58: 4142-4144.
- CARPENTER C. Clinical Studies in Asiatic Cholera, I-VI. Bull Johns Hopkins Hosp. 1986. PP 118-165.
- CASSUTO J, SIEWERTA, JODALA, LUNCHEN 0.1983. The Involvement of Intramural nerves in cholera a toxin induce intestinal secretion. Acta Physio Scand. 177:195-202.
- CLEMENS J, SACK D, HARRIS J, VAN-LOON F, CHAKRABORTY J, AHMEN F; RAO M, KHAN M, YURUS M, HUDAN. 1991. Field trial of oral cholera vaccines in Bangladesh: results from three year follow up. Lancet. 335 (8684): 270-273.
- CLEMENS J, VAN-LOON F, SACK D, RAO M, AHMED E, CHAKRABORTY J, KAY B, KHAN M, YUNUS MD, HARRIS I, SVENNERHOLD A, HOLGREN J. 1991. Biotype as determinant of natural immunizing effect of cholera. Lancet. 337: 883-884.
- CLEMENS J, VAN-LOON E, SACK D, RAO M, AHMEN E, CHAKRABORTY J, KHAN M, YUNUS MD, HARRIS J, HUDAN. 1986. Field trial of cholera vaccines in Bangladesh. Lancet. 19:124-127.
- COLES V, SARNA S. 1990. Effect of cholera toxin on small intestinal motor activity in the fed state. Dig. Dis. Sci. 35: 353-359.
- DERTZBAUGH T, PETHERSON L. 1990. Infection and immunity. 58: 70-79.
- D'SUSE C, 1990. Aspectos clínicos y terapéuticos del cólera. Publicación del Ministerio de Sanidad y Asistencia Social. Caracas.
- ECKHARD B, HORINA 6. 1990. 5-HT₂ and 5-HT₃ receptor subtypes mediate cholera toxin-induced intestinal fluid secretion in the rat. Gastroenterology. 99: 83-89.
- GLASS R, y col. 1984 Cholera in Indonesia. Epidemiologic studies of transmission in Arch Province. Am J. Trop. Med and Hygiene, 33:933-939.
- GORDILLO P. Deshidratación y rehidratación. Viejos problemas con GYR K, FELSENFELD O, ZIM M. 1978. Efectos de las enzimas pancreáticas orales en el curso del cólera en monos con deficiencia proteica. Gastroenterology. 74: 511-513.
- HARRISON y col. 1986. Principio de Medicina Interna. 6a Ed. McGraw Hill. México. PP 1388-1390.
- HERCHHORN N. 1984. Reducción de pérdidas de fluidos con el ácido nicotínico en el cólera. Lancet. 8374: 456.
- HOLMGREN J. 1981. Actions of cholera toxin and than prevention and treatment of cholera. 292: 413.
- HOLMGREN J, SVENNERHOLM A. 1977. Mechanisms of disease and immunity in cholera: a review J. infect. Dis. 136 Suppl: S105-112.
- KOCH K, MARTIN J, y MATIAS I. 1983. Migrating action potential complexes in vitro in cholera exposed rabbit ileum. Am. J. Physiol. 244: 291-294.
- LYCKE N, KARLSSON A, SJOLANDER K, MAGNUSSON E. 1991. The adjuvant action of cholera toxin is associated with for luminal antigens. Scand. Immunol. 33: 691-698.
- MARKMAN B. 1990. Symptoms of reactogenicity in field trial of oral cholera vaccine. Lancet, 335-320.
- MERCK S. 1986. El Manual de Merck. 6a Ed. Nueva Editorial Interamericana. México. DF. p. 100.
- MHALU F, y col. 1984. Hospital Outbreaks of cholera transmitted through dose person to person contact. Lancet. 2:82-84.
- MINISTERIO DE SANIDAD Y ASISTENCIA SOCIAL VENEZUELA. 1991a. Acciones preventivas de promoción social para combatir y prevenir el cólera. Pp. 1-3.
- MINISTERIO DE SANIDAD Y ASISTENCIA SOCIAL VENEZUELA. 1991b. Cólera: Aspectos epidemiológicos, clínicos, terapéuticos y preventivos. Pp. 34-36.
- MINISTERIO DE SANIDAD Y ASISTENCIA SOCIAL VENEZUELA. 1991c. Manual de Normas y Procedimientos para la prevención y manejo de enfermedades diarreicas y cólera.
- MOLLA A, GYR K. 1984. Efectos de la somostatina intravenosa en la producción de heces diarreicas debido al V *Cólera*. Gastroenterology. 87: 845-848.
- MONTERO DE M. 1991. Cólera afecta a las Américas. Diálogo sobre la diarrea. El Boletín internacional sobre el control de enfermedades diarreicas. 35: 3-4.
- MORGER J., STEFFEN R, SCHOR M. 1983. Epidemiology of cholera in travellers, and conclusions for vaccination recommendations. British Medical Journal. 286: 184-185.
- MOSKUITINA EA, PODOSINNIKOVA JS, KUASAN EM, BRUDNI RZ. 1990. The Epidemiological Importance of *Vibrio Cholera*: isolated from different ecological systems. Microbiol. Epidemiol. Immunobiol. 8: 62-66.
- NALIN D, LEVINE M. 1979. The problems of emesis during oral glucose electrolytes. Therapy given, from the outset of severe cholera. Trans R. Soc. Trop. Med. Hyg. 73:10-14.
- PETER S, THOMAS B. 1986. Colonic disfunction during cholera infection Gastroenterology. 91:1164-1170.
- PIROTTE J. 1983. Physiopatology of water-electrolyte diarrheas. Rev. Med. Liege 38: 45-51.
- POSADA B. 1981. Fundamentos de Medicina Enfermedades infecciosas. 2a Ed. Corporación para Investigaciones Biológicas. Medellín, Colombia. Pp. 436-37.
- ROGER H, GLASS M, STOLL B. 1980. Epidemiology of cholera. The New England Journal of Medicine. 303: 643-644.
- ROMER A, PORRAS E 1990. Servicio de Sanidad de las Fuerzas Armadas. Venezuela.
- ROMERA, PORRAS F. 1991. El Cólera: Una actualización oportuna. Servicio de Sanidad de las Fuerzas Armadas. Venezuela. pp.18-22.
- ROOMI N, LABURTHE M, FLEMING N, CROWTHER R Y FORSTNER J. 1984. Cholera induced mucin secretion from rat intestine: lack of effect of CAMD, cicloheximide, VIO and colicine. Am. J. Physiology. 247: G140-148.
- SACK D, BROWN K, AZAD M. 1980. Terapia Oral en Niños con cólera. Una comparación de la sacarosa y la glucosa en soluciones electrolíticas. The Journal of Pediatrics. 96: 20-25
- SIDDIQUEAK, BAQUI AA, EUSOFA, HARDER KJ. 1991. Survival of classic cholera en Bangladesh in Micronesian House holds. The Lancet 1:325-27.
- SPEELMAN P. BUTLER T, KABIR I, ALI A, BANWELL I. 1986. Colonis dysfunction during cholera infection. Gastroenterology 91:1164-1170.

SPEELMAN E RABBANI G, BUKHAVE K, RASK M. 1985. Increased jejunal prostaglandin E2 concentrations in patients with acute cholera. GUT. 26: 188-193.

STEIN J. Medicina Interna. Salvat Editores. Barcelona. 1983. Pp 1435-1438.

WANG F, BUTHER T. 1986. The acidosis of cholera. Contributions of hyperproteinemia, lactic acidemia, and hiperphosphatemia to and

increased serum N. Eng. J. Med. 315:1591-1595.

VALENZUELA R. LUENGAS J. 1980. Insuficiencia renal. Manual de Pediatría.

WOOGEN. 5. EALDING W. 1987. The Journal of Immunology 39:3764-3770.