

Cólera: Una revisión actualizada. Parte 2. Aspectos Epidemiológicos, Vacuna Anticolérica, Modo de Transmisión, Normas de Recolección y envío de Muestras para Investigación del *Vibrio cholerae*.

Pedro José Salinas
Postgrado Medicina de Familia
Universidad de Los Andes
Apartado 870. 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 Meléndez, 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 Urbaz.

Resumen

Esta revisión bibliográfica da 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 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 de muestra que el tratamiento sigue siendo principalmente la rehidratación oral y/o parenteral, 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. (Salinas, 1992. MedULA. Rev. de la Fac. MED.ULA 1:167-172). **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 2 Epidemiological Aspects, Anticholera Vaccine, Transmission Mode, Collection and Mailing Samples for Research.

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 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. (Salinas, 1992. MedULA. Rev. de la 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*. **Part 3.** Cholera complications. Treatment. Genetics of the cholera. Mechanisms for control of epidemics. References.

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

Aspectos Epidemiológicos.

El cólera es una enfermedad muy antigua de la humanidad, apareció por primera vez en el siglo XIX, en la India. Desde su gran epidemia en 1817 se han presentado siete grandes pandemias, las de 1817, 1819, 1852, 1863, 1881, 1889 que fueron causadas por *Vibrio cholerae* clásico, invadiendo muchos países de Europa, África y de América.

En la tercera pandemia, el cólera llegó por vez primera a Venezuela el 9 de septiembre del año 1854 y desapareció a principios de 1857, causando gran mortalidad debido a las carentes condiciones socio-sanitarias del país.

La séptima pandemia mundial que se inició en el año 1961 en Indonesia, se propagó a lo largo de tres continentes, (D'Suse 1990) y se diferenció de las anteriores en: que se redujeron notablemente los casos fatales. El agente etiológico es el llamado *Vibrio cholerae*, biotipo Tor, aislado por primera vez en 1906.

El pasado 23 de enero de 1991, (Prada 1991) se inició una epidemia de cólera en Chancay, -un distrito costero situado al norte de Lima, Perú- causado por *Vibrio cholerae* El Tor, serotipo Inaba, por lo que se ha transformado en un problema de salud pública y económico. Hasta ahora la epidemia se ha extendido, traspasando sus fronteras, alcanzando seis países en América del Sur, Brasil, Chile, Colombia, Perú, Ecuador y Venezuela. En Centro América: Panamá, El Salvador, Costa Rica, Nicaragua, Guatemala y Honduras donde se han confirmado muchos casos de cólera, dejando los mismos un alto número de mortalidad. Además en EE.UU. se reportaron diez casos confirmados.

Durante el presente siglo, esta es la primera vez que el cólera se identifica en Sur América y su aparición se considera parte de la séptima pandemia. Actualmente en Venezuela, se han confirmado 122 casos de cólera, 101 casos en el estado Zulia, 2 casos en el estado Táchira, 15 casos en el Distrito Federal y 4 casos en El Vigía - Tucaní, Estado Mérida; los demás casos sospechosos fueron descartados luego de un examen confirmatorio. Los casos reportados en Venezuela entraron por vía frontera de Colombia, por que se mantiene una estricta vigilancia epidemiológica.

1.- Definición

Es una enfermedad bacteriana aguda intestinal que se caracteriza por comienzo repentino, diarrea acuosa y profusa, vómitos, que lo llevan rápidamente a la

deshidratación, acidosis y colapso circulatorio (D'Suse 1990)

2.- Agente infeccioso

El agente etiológico del cólera, (D'Suse 1990) es un microorganismo, gram negativo, móvil por poseer una flagelo polar, no esporulado, considerado como *Vibrio cholerae*. Hay más de 60 serogrupos de *Vibrio cholerae*, pero sólo el subgrupo 01 ocasiona el cólera, incluye los serotipos clásicos y El Tor, subtipo Inaba, Ogawa e Hikojima.

En la actualidad predomina el biotipo El Tor (Perú, Ecuador y Colombia) excepto en Bangladesh, (Siddique-Ak-Baqui y Col. 1991) donde ha reaparecido el biotipo clásico.

Características especiales:

- * El agua a 60° C o más, el hipoclorito de sodio, el hipoclorito de Ca, fenol (0,5%), NaCl (5-10%), la sequedad, exposición al sol, permanganato de K destruyen rápidamente los vibriones.
- * No tolera el medio ácido.
- * Sobrevive en medios alcalinos.
- * Capaz de mantenerse virulento, sin multiplicarse, en el agua dulce y de mar, por largo tiempo.

3.- Reservorio

El único reservorio natural conocido es el hombre, aunque recientes observaciones, en EE.UU. y Australia, sugieren la presencia de reservorios en el ambiente.

4.- Períodos de Incubación

De horas a 5 días. Promedio de 2 a 3 días.

5.- Período de transmisibilidad

Después del restablecimiento, pocos días, mientras las heces contengan vibrios virulentos el caso de portador subsiste varios meses, la antibioticoterapia acorta el período de transmisibilidad.

6.- Susceptibilidad y resistencia

Las susceptibilidad es variable, la alcoholídrica gástrica aumenta el riesgo de contraer la enfermedad (D'Suse 1990). Los estratos socioeconómicos más pobres y marginales de la población, carentes de servicios básicos (agua potable, cloacas, alcantarillas, disposición de basura, viviendas adecuadas) son comúnmente más atacados.

La infección provoca el aumento del título de anticuerpos (Inmunización activa natural).

En las zonas endémicas la mayoría de las adquieren los anticuerpos al comienzo de la edad adulta.

La lactancia materna protege al niño contra la enfermedad. En los países previamente libres de epidemia la distribución es en los grupos de todas las edades. La inmunidad activa inducida por la vacuna antibacteriana es baja (50-60%), de corta duración.

7.- Tasa de Ataque

La tasa de ataque de las epidemias graves no sobrepasan el 2% del total de la población. (M.S.A.S. 1991b). Una tasa de ataque frecuente es la del 0,2%, lo cual es importante ya que nos permite determinar los recursos necesarios para la atención de los pacientes en los servicios de salud.

Vacuna Anticolérica

La situación actual de la vacunación anticolérica tiene mucho en común con la de la fiebre tifoidea, aunque el problema es bastante distinto y los detalles difieren de un lugar a otro. En la actualidad, el cólera es principalmente una enfermedad de la India y del Asia Sudoriental, con un posible riesgo adicional en las peregrinaciones a La Meca. En estos sectores se utiliza la vacunación en espera de que se introduzcan las medidas de higiene -particularmente el agua potable- que han permitido eliminar esta enfermedad en Europa, Estados Unidos y otros muchos lugares del mundo. aunque la vacuna anticolérica es una de las primeras que se utilizaron, hasta 1964 no comenzaron los ensayos clínicos bajo el control en Calcuta, Dacca y las Filipinas. Los resultados de estos ensayos revisten importancia porque ponen de relieve los problemas enunciados a continuación.

El vibrión del cólera se encuentra en dos formas: el clásico y un organismo que a veces se denomina, innecesariamente, "paracólera", conocido con el nombre de "vibrio eltor", para los que le conceden la categoría de especie, o de biotipo Eltor de *V. cholerae*, para los que consideran que las diferencias celulares y bioquímicas entre los dos sólo merecen distinguirse por subespecies. Puesto que todavía no se ha llegado a un acuerdo internacional sobre la nomenclatura de estos organismos, en este artículo se emplean las expresiones *V. cholerae* para indicar el clásico *V. cholerae*, y *V. eltor* en lugar de biotipo Eltor de *V. cholerae*, ya que este procedimiento tiene la ventaja de ser más corto y no prestarse a ambigüedades. Estos dos vibriones, junto

con el *Vibrio jetus*, son las tres formas patógenas comunes para el hombre y los animales en un género de numerosas especies, muchas de las cuales son saprofitas en agua salada o dulce; se desconoce la razón de la patogenicidad de estos tres vibriones.

Hacia 1961, las infecciones por *V. eltor*, -nombre que procede de la estación de cuarentena de El Tor, en la Península de Sinaí, hasta esa fecha confinadas a las islas Celebes y consideradas exentas de tendencias epidémicas-, comenzaron a propagarse a zonas en que anteriormente se desconocían. Por consiguiente, los conocimientos de la inmunidad conferida por las vacunas preparadas con *V. cholerae* contra la infección *V. eltor* son importantes. En muchos lugares en que pueden manifestarse epidemias de cólera es posible proceder a la inmunización en masa, pero no siempre resulta fácil garantizar la administración de una segunda dosis de vacuna. Así conviene determinar el tamaño de la dosis y el número de dosis que ofrecen una inmunidad básica razonable. Por último, la larga experiencia, aun la obtenida en ensayos prácticos deficientes, sugiere que la inmunidad posvacunal no es muy duradera; por lo tanto, es sumamente necesario mejorar las vacunas con adyuvantes o sin él. Las reacciones adversas posteriores a la vacunación son siempre lamentables, y este aspecto es importante para la inmunización en masa, particularmente dada la circunstancia de que algunas vacunas anticoléricas han producido reacciones graves.

Los recientes ensayos clínicos ofrecen la explicación de algunas de estas cuestiones. Los ensayos realizados en el Pakistán oriental (Dacca) en 1963 y 1964 revelaron que una vacuna de serotipos Inaba y Ogawa de *V. cholerae* protegían de infección por cepas Inaba de *V. cholerae*, y el grado de protección contra estas resultó estadísticamente significativo. El número de casos de cólera que ocurrieron en los ensayos de Calcuta en 1964 y 1965 fue demasiado reducido para permitir una evaluación estadística apropiada, pero el ensayo mostró ciertas tendencias. Al parecer, había una diferencia muy clara entre las vacunas utilizadas, en el sentido de que unas resultaron de buena calidad y otras de calidad muy deficiente. Se sugirió también que aún con la mejor vacuna, se obtenía más protección en los tres primeros meses posteriores a la vacunación que en los segundos tres meses, a diferencia del ensayo de Dacca, en el que la protección apenas sufrió cambio alguno en los dos primeros años y empezó a desaparecer en el curso del tercer año. Los ensayos de las Filipinas, realizados en 1964 y 1965, diferían de los de la India en que se utilizaron vacunas de *V. cholerae* y

V. eltor en una zona endémica de infección por *V. eltor*. Ambas vacunas confirieron protección durante los dos primeros meses. La protección de la vacuna *V cholerae* contra la infección por *V. eltor* disminuyó rápidamente durante el tercer y cuarto mes; la protección de la vacuna de *V. eltor* contra la infección por *V. eltor* no disminuyó hasta el cabo de seis meses. Se utilizó también una vacuna con adyuvante de aceite, preparada con cepas de *V. cholerae*; esa vacuna resultó más eficaz y confirió una inmunidad más prolongada, pero causó graves reacciones que obligaron a suspender su empleo.

Es difícil generalizar en base a estos ensayos, pues las diferencias locales son considerables. El ensayo de Dacca reveló que la vacuna de *V. cholerae* no protegía de infecciones por cepas Inaba y Ogawa del *V. cholerae*; en ese ensayo, las vacunas mostraron una eficacia general mayor que en otras pruebas y un período de inmunidad efectiva más prolongado. Los ensayos de Calcuta (los casos de cólera fueron insuficientes para tener significado estadístico, con excepción de un periodo de 10 meses en 1965) mostraron en general que algunas vacunas eran mucho mejores que otras. Desgraciadamente este ensayo no permite determinar sin la inmunización con vacuna de *V. eltor* protege contra la infección por *V. eltor cholerae*. Los ensayos de Filipinas indicaron que las vacunas de *V. cholerae* y *V. eltor* protegen de infección por este último vibrión y que la inmunidad conferida por la vacuna *V. eltor* es más duradera. En el segundo ensayo de Filipinas se experimentaron con tres planes de dosis distintas: una dosis única de 8.000 millones de organismos; dos dosis de 8.000 millones cada una, y una dosis única de 16.000 millones. Estos tres planes de vacunación confirieron, en gran parte, la misma inmunidad durante los primeros seis meses del ensayo. Como en el ensayo de 1964, resultó evidente que las vacunas eran más eficaces en los segundos tres meses que en los primeros. En el ensayo de Dacca se empleó también una vacuna con lipopolisacáridos preparada con serotipo Ogawa de *V. cholerae*, pero no fue tan eficaz como la vacuna ordinaria para los niños, aunque confirió buena protección a los adultos contra la infección por cepa Inaba de *V. cholerae*. En el ensayo de Filipinas se empleó una vacuna de *V. cholerae* con adyuvante de aceite a una dosis de 2.000 millones de organismos frente a una vacuna de *V cholerae* o *V. eltor* a la dosis usual de 8.000 millones. Aunque la concentración de la vacuna con adyuvante de aceite solo equivalía al 25% de cualquiera de las otras dos, resultó más eficaz y confirió una inmunidad más

prolongada (pero resultó demasiado tóxica para nuevo uso). En las zonas endémicas, las tasas de ataque fueron comúnmente más elevadas en los niños que en los adultos, aunque se observaron diferencias según el lugar y el momento de los ensayos, pero la eficacia de la vacuna fue en general menor en los niños y de más breve duración; ello sugiere un bajo grado de inmunidad en los adultos derivada de infecciones clínicas o subclínicas. Es difícil determinar la cuestión de si la vacunación modifica la enfermedad y la hace más moderada: en algunos ensayos parecía que efectivamente ocurría así, pero en otros no hubo ninguna indicación de que la vacunación ejerciera efecto alguno sobre la gravedad de la enfermedad ni sobre las tasas de portadores.

En general, las reacciones de las vacunas anticólicas son leves, aunque se registran algunas bastantes graves, especialmente entre las personas de edad, como informan Benenson et. al. Así ocurrió en una zona endémica en la que cabía esperar que todas las personas de edad hubieran pasado por alguna experiencia de antígenos coléricos y que de esta manera estuvieran sensibilizadas (sugerencia corroborada por la mayor incidencia de reacciones retardadas observadas en las personas de edad). Se desconoce la tasa de reacción en las zonas no endémicas. La tasa de reacción con la vacuna con adyuvante de aceite resultó demasiado fuerte para usar comúnmente el producto. Es muy difícil compararlas reacciones a la vacunación en todas las series de ensayos, en los que no se utilizaron métodos de medición de las reacciones reconocidos de un modo general.

En el caso del cólera, como el de la fiebre tifoidea, no se posee un conocimiento del antígeno o antígenos esenciales para la protección humana y por consiguiente no se dispone de información sobre el mecanismo de protección. Se sabe que la vacuna de *V. cholerae* protege de la infección por *V. eltor*, y que una vacuna con lipopolisacáridos preparada con el serotipo Ogawa de *V. cholerae* protege a los adultos de infección por cepa Inaba de *V cholerae*, pero esto es casi todo lo que se sabe.

Recientemente se ha despertado un gran interés por las toxinas coléricas y su acción. Sin embargo, su acción no se ha determinado claramente. Por un lado, algunas de las vacunas que protegían sobre el terreno no producían antitoxina en el hombre, y por otro lado, los estudios serológicos sobre sueros humanos, realizados en Calcuta utilizando una prueba de neutralización de la toxina anticólica, revelaron un considerable aumento de los títulos antitóxicos durante

la convalecencia. Ello sugiere que la inmunidad antitóxica puede desempeñar un papel, así como la inmunidad antibacteriana, y es posible que pronto se introduzca una vacuna anticolérica mixta que contenga toxina o anatoxina con una suspensión bacteriana ensayada sobre el terreno. Se requiere urgentemente resolver la cuestión de si la inmunidad antibacteriana o la inmunidad antitóxica, sino ambas, son necesarios para proteger al hombre de la infección por *V cholerae* o *V. eltor*.

Los trabajos realizados en otro campo por Felsenfeld y sus colaboradores han indicado la importancia probable de las diferentes inmunoglobulinas en estudios del cólera en el laboratorio. Estos estudios revelaron que poco después de la inmunización aparecieron IgA e IgM y que, si bien se encontraron aglutininas en IgA, IgG e IgM, se observó actividad vibriocida relacionada con la IgM. Estos autores subrayan el error de utilizar exclusivamente títulos de aglutinina como medida del estado de inmunidad al cólera.

Se ha sugerido que el coproanticuerpo puede ser importante, y por lo tanto puede serlo también la localización del anticuerpo protector así como el tipo de anticuerpo. Se ha demostrado que la administración oral de vacuna estimula los anticuerpos aglutinantes, vibriocidas y antitóxicos en el intestino con mucha mayor rapidez que la inyección intramuscular. Los ensayos determinarán si la vía oral es mejor que la parentérica para administrar la primo vacunación o si será la vía preferida para las dosis de refuerzo.

En resumen se puede decir que los ensayos realizados por el Consejo de Investigaciones Médicas (Gran Bretaña), que consistieron en estudios sobre el terreno y el laboratorio, revelaron que tres dosis de ciertas vacunas antipertussis, administradas a intervalos mensuales, protegían a los contactos domiciliarios, asimismo indicaron que no ocurría lo mismo con otras vacunas. Se observó en 23 de las 25 vacunas ensayadas una buena correlación entre la actividad medida por la prueba de protección del ratón, y la actividad medida por la protección de los niños expuestos en el hogar. Con base en este y otros ensayos se puede afirmar la existencia de una prueba de laboratorio utilizable para determinar la actividad de las vacunas antipertussis.

La vacunación del hombre contra la fiebre tifoidea tiene una larga y turbulenta historia, pero poco a poco se ha demostrado que en los ensayos humanos se puede distinguir entre las vacunas de buena y mala calidad. Desgraciadamente, este es el límite de los conocimientos sobre las vacunas antitífoidicas. Al

parecer se sabe cómo puede prepararse una buena vacuna, pero no se dispone de ninguna evaluación satisfactoria de laboratorio. El antígeno Vi es el principal inmunógeno en el ratón y otros animales de laboratorio y, en gran parte, determina los resultados de todas las pruebas de laboratorio; si el antígeno Vi fuera tan importante para el hombre como para el ratón, la vacunación antitífoidica humana no constituiría un problema. Tradicionalmente las vacunas suelen incluirlos componentes paratífoidicos, cuyo valor es dudoso, y se dispone de muy poca información de experimentos prácticos controlados.

Con respecto al cólera no se ha obtenido una idea clara del antígeno esencial para la protección humana, ni información sobre el mecanismo de protección ni tampoco un método de laboratorio, aceptado de un modo general, para evaluar la actividad de la vacuna. Los ensayos clínicos bajo control han subrayado la complejidad del problema ya que las diferencias locales son muy considerables y a veces contradictorias. En general, sólo se puede afirmar que algunas vacunas producen cierta inmunidad, que no es muy duradera; que las vacunas preparadas con las cepas clásicas de *Vibrio cholerae* confieren cierta inmunidad contra la cepa El Tor, y que la vacuna debe contener serotipos Inaba y Ogawa.

Modo de transmisión.

La enfermedad se extiende a toda una población debido a la contaminación de las aguas por materias fecales. Todo sistema defectuoso de aguas residuales puede contaminar un acueducto a los campos donde se cultiven vegetales, contaminando así los alimentos. (Posada 1981).

Fuentes de Infección

- 1.- La ingesta de peces crudos, mariscos o mal cocidos. (M.S.A.S. 1991).
- 2.- Alimentos contaminados con excretas humanas (crudos o cocinados) y guardados sin refrigeración. tales como: arroz, leche, granos, pollos, hortalizas, refrescos (M.S.A.S. 1991) y hielo preparado con agua contaminada. (Glass y col. 1984).
- 3.- Manipuladores de alimentos. (Scott y col. 1984).
- 4.- Lencería, cubiertos, vasos, jarras, platos, vestimenta y otros objetos contaminados con heces y/o vómitos de pacientes. (OPS 1975 y M.S.A.S. 1991).

5.- La propagación de la infección en Centros de Salud, donde estén reclusos pacientes con cólera. (Mhalu y col. 1984).

Resumiendo el Modo de Transmisión según el M.S.A.S. 1991:

- 1.- Hombre (Reservorio Principal).
- 2.- Tubo digestivo: Boca, Puerta de Entrada, Intestino: Sitio de Multiplicación. Recto: Puerta de Salida.
- 3.- Transmisión:
 - a. Ano-Mano-Boca.
 - b. Mano-Mano-Boca.
 - c. Persona a Persona, alimentos: leche, agua, teteros.
- 4.- Factores Asociados:
 - Hacinamiento.
 - Desnutrición.
 - Atraso Cultural.
 - Bajo nivel Socioeconómico.
 - Saneamiento precario.
 - Falta de higiene.

Toxina

La toxina producida por el *Vibrio cholerae*, es una enterotoxina termolábil con peso molecular de 10.000 a 90.000 (Besson, McDermonnt, 1977). (Fig. 1)

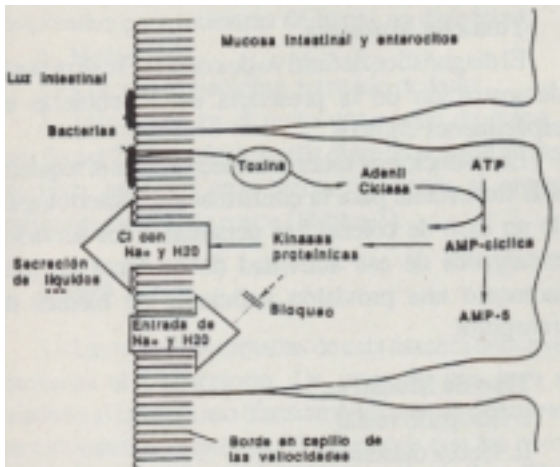


Figura 1. Enterotoxina causante de diarrea secretoria

Fuente: Venezuela, 1991. Ministerio de Sanidad y Asistencia Social. Caracas. Cólera. 1. Aspectos Epidemiológicos, clínicos, terapéuticos y preventivos.

La Toxina está formada por dos subunidades: "A" y "B". La subunidad "A" está compuesta a su vez por

dos moléculas; la molécula al que corresponde a la fracción tóxica y la molécula A2 que es la encargada de unir la unidad "A" con la unidad "B"; para esto se necesita que una molécula A2 se una a cinco subunidades "B". (Holmgren, 1981, Schwab, 1977).

La subunidad "B" es la encargada de unir la toxina a un receptor denominado gangliósido GM1 (monosialogangliosido) un glucolípido ácido que se encuentra en la membrana de las células intestinales (Holmgren, 1981).

Una vez que la toxina se fija, actúa sobre la enzima adenilciclase que cataliza la transformación de adenosin trifosfato (ATP) a adenosin monofosfatocíclico (AMPc).

Los niveles elevados de (AMPc) inducen una alteración de la actividad metabólica de las células del epitelio intestinal que provoca una liberación de electrolitos y líquido hacia la luz intestinal (Holmgren, 1981).

Actualmente además de su efecto sobre el AMPc, se estudia la relación de la toxina con otros elementos tales como la 5-Hydroxytryptamina (5-HT), prostaglandinas y la función de estructuras neuronales en la patogénesis del cólera.

En cuanto a la 5-HT, se ha demostrado su predominante rol en la inducción de secreción acentuada de líquido a nivel intestinal, por la toxina del cólera (Beubler, Horina, 1990).

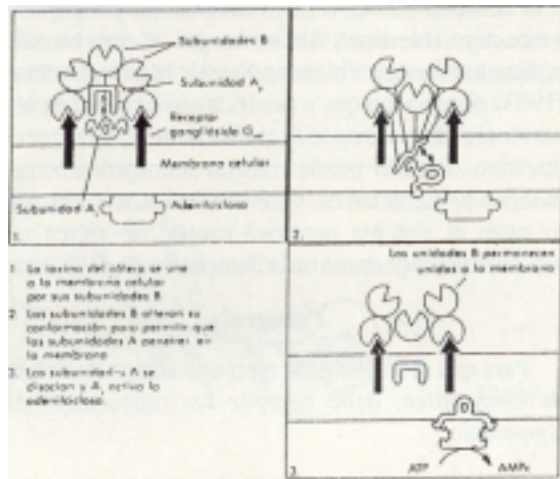


Figura 2. Diagrama de la estructura y acción de la toxina del cólera.

Al formar el receptor GM1, se une de manera irreversible a la fracción B, lo que permite que actúe la fracción activa A1, todos los efectos son mediados por la vía bien conocida del mecanismo de adenilciclase-

AMPCICLICO, según Roomi (1984) posterior a la fijación celular en un período dependiente de la temperatura y en aproximadamente de 15 a 30 minutos la fracción A1 estimula la adenilciclase molecular, mediante un mecanismo dependiente de la adenindinucleótido nicotinamida (NAD). Como resultado aumenta el adenin monofosfatocíclico (AMP) en respuesta a la prolongada secreción de fluido icatónico en todos los segmentos del intestino delgado. Sin embargo, Speelman, Buther, Kabir (1986) observaron que el colon contribuye en la expresión clínica del cólera al fallar la absorción de agua y al secretar potasio en gran cantidad. Este fluido isotónico con el plasma, tiene una considerable concentración de bicarbonato -dos veces más que la concentración plasmática normal y unas cinco veces más en la concentración de potasio. La cantidad de fluido se incrementa después de las tres horas, llegando al máximo a las 8 ó 10 horas y decrece gradualmente en las siguientes 16 a 24 horas. Durante el estado de cólera, Coles y Sara (1990) demostraron que el intestino delgado trabaja de una manera compensadora que conduce a una disminución del tiempo del tránsito intestinal y una disminución de la propagación de las contracciones. Se han encontrado otros mecanismos que pueden contribuir con el efecto del AMPCICLICO en el cólera como los trabajos realizados por Cassuto y col (1983) quienes observaron que los reflejos nerviosos están envueltos en la fisiopatología del cólera y que los reflejos afectan la sinapsis colinérgica y la neurona con el neurotransmisor del polipéptido vasoactivo intestinal. Sin embargo, en otro estudio realizado en conejos blancos, Kochk, Martín, Mathias (1983) observaron que a pesar de que el papel de los nervios intrínsecos no se excluían, demostraron que el intestino delgado puede trabajar automáticamente, independientemente del sistema nervioso central, por lo tanto el sistema nervioso central no ejerce un mecanismo importante en la fisiopatología del cólera.

Patogenia

Para que el *V. cholerae* ejerza su acción depletora de electrolitos, debe cumplir los requerimientos siguientes:

1. Penetración oral
2. Vencimiento de la barrera gástrica
3. Resistencia al peristaltismo
4. Producción de toxinas

El *V. cholerae* penetra a través de la vía oral al tomar agua o alimentos contaminados; estos, para sobrepasar la barrera gástrica, deben ser ingeridos en gran cantidad -por lo menos 10⁸ gérmenes-para sobrepasar la acidez gástrica la cual es letal para el vibrión, además otros factores favorecen la penetración como la alcalinización del jugo gástrico por el efecto buffer de los alimentos y líquidos ingeridos (Piratte, 1983).

Al sobrepasar la barrera gástrica, los pocos vibriones que llegan al intestino, se multiplican y tienden a fijarse en la mucosa intestinal, para ello producen una mucinasa, la cual hidroliza la capa de moco intestinal, lo que permite el contacto entre el vibrión y las células intestinales, en este momento elabora receptores específicos a la toxina, produciendo una enzima neurominidasa, la cual actúa en los gangliosidos T y D, transformándolos en el monogangliósido GM1, el cual es receptor específico de la toxina.

La enterotoxina colérica es una proteína compleja de 86 mil daltons formada por las subfracción B de 5 polipéptidos de 11.500 daltons cada uno, la fracción activa A1 de 26 mil daltons y la fracción R2 la cual sirve de enlace entre las fracciones B y R1 mediante puentes disulfuro.

Enterotoxina causante de la diarrea secretoria.

Fuente: Ministerio de Sanidad y Asistencia Social. Cólera 1. Aspectos epidemiológicos, clínicos, terapéuticos y preventivos.

Normas de recolección y envío de muestras para la investigación de *Vibrio no cholerae*.

Laboratorio de Microbiología y Parasitología. Unidad de Larga Estancia. Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes, Mérida.

Toma de Muestras

El diagnóstico definitivo de cólera se realiza por la demostración de la presencia de *V. cholerae* en especímenes clínicos.

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

Tipo de Muestras

- I. Hisopado rectal
- II. Heces diarreas
- III. Vómitos

IV. Heces de portadores

1. Hisopado rectal

A. Materiales:

Dos hisopos (suministrados por el laboratorio para este fin).

Un tubo con un medio de transporte (Cary Blair).

Un tubo con agua peptonada alcalina.

B. Procedimiento:

1.- Introducir uno de los hisopos en el recto (2 cm aproximadamente), tratando de obtener la mayor cantidad de material de las paredes rectales y mantener el hisopo unos 15 segundos aproximadamente en el lumen rectal (Figura 1).

2.- Introducir el hisopo utilizado hasta el fondo del tubo que contiene el medio de Cary Blair. Romper la parte del aplicador que sobresale del tubo y asegurar que la tapa esté bien enroscada.

3.- Repetir la toma de la muestra con el otro hisopo. Introducirlo en el tubo con agua peptonada alcalina. Romper la parte del aplicador que sobresale del tubo y asegurarse de tapar herméticamente (Figura 2).

Cary Blair

Agua Peptonada
Alcalina

Figura 2

4.-Rotular las muestras y enviarlas al Laboratorio de Referencia acompañadas de la boleta de solicitud de Laboratorio. la cual contener los datos exigidos.

II Heces diarreas

Las muestras deben ser recogidas durante la fase de diarrea acuosa.

La extracción con sonda es el método adecuado, aunque no resulta muy práctico.

En su defecto efectuar hisopado rectal. En ningún caso utilizar para la recolección de muestras, recipientes de los usualmente empleados para muestras de heces no diarreas.

A. Materiales:

1.- Colocar al paciente acostado de lado.

2.- Introducir en el recto una sonda de goma y recolectar 2 ml o más de heces diarreas en un envase de boca ancha. Cerrar herméticamente el envase mediante la tapa de rosca (Figura 3).

Figura 3.

3.-Las muestras tomadas de esta manera deben ser enviadas al Laboratorio. De preverse que para el traslado al laboratorio transcurrirán más horas, se recomienda impregnar dos hisopos con las heces recogidas y colocarlos uno en el medio de Cary Blair y

el otro en Agua peptonada alcalina como se describió anteriormente.

4.- rotular las muestras y enviarlas al Laboratorio de Referencia acompañada de la boleta de solicitud de Laboratorio, la cual debe contener los datos exigidos.

III. Vómitos

Para el aislamiento de *V. cholerae* los vómitos son muestras menos satisfactorias que las heces. En caso de su toma proceder como en el punto 4 de heces diarreas.

IV. Heces de portadores

Los portadores, sean convalecientes o simples contactos, eliminan menos vibriónes. Por este motivo conviene, en vez de practicar hisopados rectales, enviar muestras de heces debidamente obtenidas, inmediatamente al laboratorio.

Transporte de muestras

Una vez recolectadas las muestras, los tubos rotulados deben ser sellados con tirro o adhesivos para evitar el cerramiento; posteriormente, estos deben colocarse en una gradilla de anime suministrada por el laboratorio la cual debe ser también sellada con tirro o adhesivo.

Las muestras no deben transportarse en refrigeración y recordar que debe llenarse la planilla de solicitud de procesamiento.

Aproximadamente, imprimiéndole movimiento de rotación, recogerla mayor cantidad posible de material de las paredes de la ampolla rectal, dejando que el hisopo permanezca por algunos segundos a fin de que el algodón absorba la mayor cantidad de muestra.

2.-En caso de niños colóquense de tal manera que descansen sobre el estómago. Sepárense ampliamente los glúteos del niño, e introduzcase el hisopo estéril, con movimiento circular, más allá del esfínter anal, no tocar periné (Figura 3).

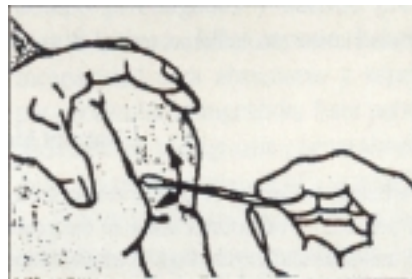


Figura 3

3.-Introducir el hisopo cargado de material hasta el fondo de un "vial" con un medio de Cary-Blair, romper la parte del aplicador de madera que sobresale

del borde del "vial" y cerrar herméticamente (Figura 4).

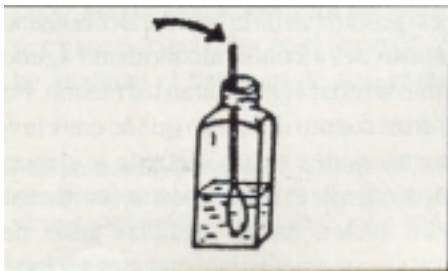


Figura 4

4.- Repetir la toma de la muestra con otro hisopo e introducirlo en un tubo de agua peptonada alcalina y cerrar herméticamente (Figura 5).

5.- Rotular las muestras

1.1.2.- 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 muestras pueden usarse sondas de cauchos del número 26 ó 28.

Las muestras deben ser recogidas durante la fase de diarrea acuosa.