

Cólera

Dra. Sandra Tovar Calderón, Dr. Osear González'*

INTRODUCCIÓN:

El cólera es un padecimiento que en la actualidad está representando un grave problema en países del tercer mundo, tanto por el alto índice de mortalidad que está produciendo y su rápida diseminación, como consecuencia de las malas condiciones de higiene, especialmente en los sectores económicos más bajos. Se pretende hacer una revisión sobre éste padecimiento, haciendo hincapié en los mecanismos fisopatológicos involucrados en el cólera, lo cual nos lleva a una mayor comprensión sobre su cuadro clínico, terapéutico y preventivo.

ETIOLOGÍA:

El cólera es una diarrea aguda de etiología infecciosa, causada por un bacilo gram negativo llamado *VIBRIO CHOLERAE* (1), que se clasifica de acuerdo a su antígeno somático en: Grupo 01, causante del cólera clínico y el grupo no 01, que también produce diarrea (1).

De acuerdo a las reacciones de aglutinación, hay dos serotipos de *V. cholerae* grupo 01: Ogawa e Inaba. Además hay dos biotipos que pueden ser Ogawa e Inaba: El Clásico y El tor. (1,2)

HISTORIA:

Durante el siglo XIX, el cólera afectó al Continente Americano en varias ondas pandémicas (3). Sin embargo, la pandemia de cólera que afectó el Sureste de Asia, se propagó a muchas áreas de Asia, el Este Medio, Europa, Oceanía y África, pero no alcanzó América (3).

Honduras se vio afectada por casos de cólera en el año de 1833, pero no alcanzó mayores proporciones, y no fue hasta 1837, que se presentó el cólera, primeramente en pueblos de Occidente, afectando especialmente la ciudad de Gracias, donde murieron alrededor de 225 personas. Esta epidemia se propagó a otros pueblos del territorio nacional, en Comayagua fallecieron 24 personas y decenas más en otros lugares (4).

Posteriormente en 1857, se presentó de nuevo el cólera en Honduras y aparentemente la epidemia más reciente que se tiene noticia en el país fue de 1867 (4). En la actualidad, en el Continente Americano hay un foco endémico único a lo largo de la costa de Louisiana y Texas y posiblemente el norte de México (3). También son zonas endémicas Bangladesh y muchos países Asiáticos y Africanos (5).

A finales de enero de 1991, se reportó en Perú un incremento de gastroenteritis, aislándose en la materia fecal el *V. cholerae*, grupo 01, serotipo Inaba, biotipo El Tor. Hasta febrero 9, se reportaron 1859 personas que requirieron hospitalización, de las cuales 66 fallecieron

por éste padecimiento (4). La epidemia se ha propagado a otros países de América del Sur, como son Colombia, Chile y Ecuador, Brasil, Venezuela, Bolivia y en Centro América y México (6).

FISIOPATOGENIA:

Normalmente la absorción ó secreción de agua dentro del intestino, es el resultado final de movimientos bidireccionales de moléculas de agua desde ésta, hacia la luz (secreción) (7).

Se cree que la absorción de agua ocurre en el extremo de la vellocidad intestinal, en donde se encuentran los enterocitos maduros; en tanto, que la secreción se produce en la cripta de Lieberkun, que contiene enterocitos inmaduros e indiferenciados, estos enterocitos emigran hacia el extremo de la vellocidad, madurando durante el curso de migración y posteriormente se descaman en el lumen intestinal (8). Este proceso de renovación constante ocurre en un período de tres días, es por ésto, que la mayoría de los cuadros diarreicos incluyendo el cólera, son de naturaleza autolimitada (7).

Normalmente existe un flujo bidireccional de agua e iones, manteniéndose un equilibrio entre la absorción y secreción, cuando se pierde este equilibrio ocurre la diarrea (8). Por una parte, la absorción de agua depende del flujo de solutos, especialmente por la absorción de sodio (Na) y cloro (Cl) (7,8). Esta absorción de Na se realiza en dos fases: La primera fase consiste en la entrada de Na y solutos a la célula entérica, la segunda fase ocurre por el transporte activo de Na a través de la membrana basolateral del enterocito hacia el espacio intercelular, proceso mediado por la bomba de Na-K-ATPasa (8). La primera fase de absorción de Na ocurre por tres mecanismos: Un mecanismo consiste en la difusión electrogénica de Na no acoplado, en la que el Na entra a la célula por gradientes eléctricos y de concentración, el agua se absorbe por un proceso osmótico (8) Fig. 1. El segundo mecanismo consiste en el paso de Na acoplado con algunos nutrientes, el Na se acopla con diversos solutos como glucosa y glicina y ambos se fijan a una proteína portadora de la microvelocidad. Este portador los transporta hacia el interior del enterocito (7) y por gradiente osmótico se absorbe el agua. Este mecanismo no se vé afectado en los procesos diarreicos y en él se basa la rehidratación oral (7,8). Fig.2.

Otro mecanismo consiste en la absorción de Na por arrastre de solventes. El flujo de agua a través de la

mucosa por los gradientes de presión osmótica arrastra consigo iones de Na.

Por otro lado, en los mecanismos de secreción intestinal existen tres tipos de mensajeros: El calcio, sistema de prostaglandinas y nucleótidos cíclicos (tanto el AMP cíclico y GMP cíclico) (8).

Fisiopatologicamente hablando, el cólera es una diarrea secretoria sin cambios inflamatorios de la mucosa intestinal, que se caracteriza por un ingreso neto de líquidos en el lumen intestinal, como resultado de alteraciones bioquímicas de las células de la mucosa del intestino delgado que supera la capacidad de absorción del colon (9).

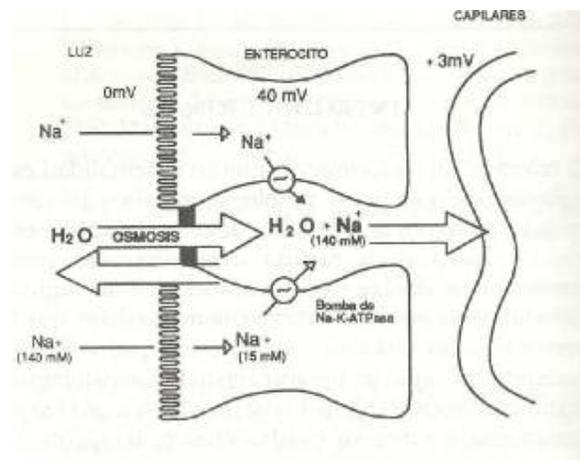


Fig. 1. Modelo celular de transporte electrogénico de sodio Modificado de Castell H. Clin. Ped. North America 1990; 37:301.

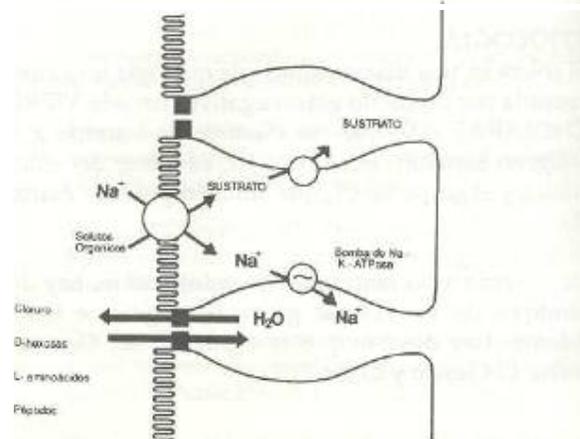


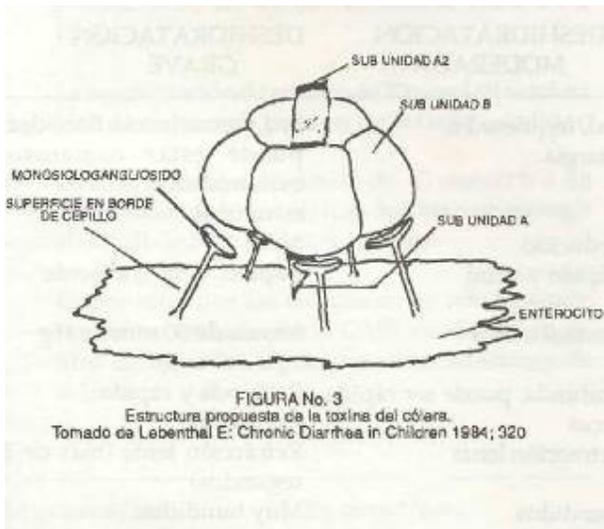
Fig. 2. Modelo celular de la absorción de sodio acoplado a la absorción de solutos orgánicos. Modificado de Castell y Colb. Clin. Med. North Am. 1990; 37:302.

Un vez que se ingiere el microorganismo, su viabilidad es comprometida por un medio ácido, con pH abajo de 6(1), es decir que la acidez gástrica es la primera línea de defensa del huésped contra el cólera (10). Es por esto, que se necesitan 10^{8-9} a 10^{10} organismos para causar la enfermedad, pero cuando es ingerido con alimentos se necesitan sólo 10^6 a 10^7 (1).

Una vez que logra pasar el estómago, tienen que sobrepasar las defensas específicas e inespecíficas del huésped, ellas son la peristalsis intestinal y la IgA secretoria (1). Posteriormente el Vibrio se multiplica, se adhiere a la mucosa intestinal y produce una enterotoxina (9), la cual después de una exposición única y breve (inferior a 10 minutos), es capaz de producir la secreción de un líquidos isotónico durante 12 a 24 horas (10).

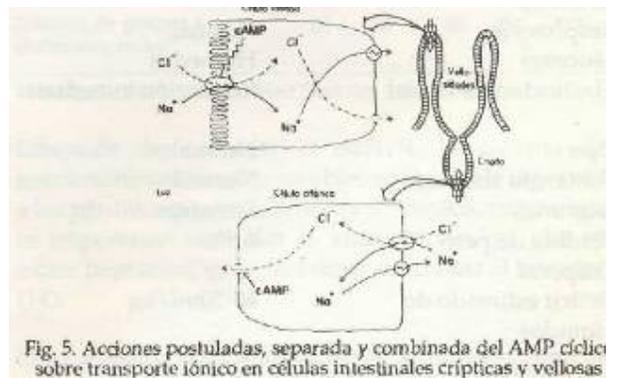
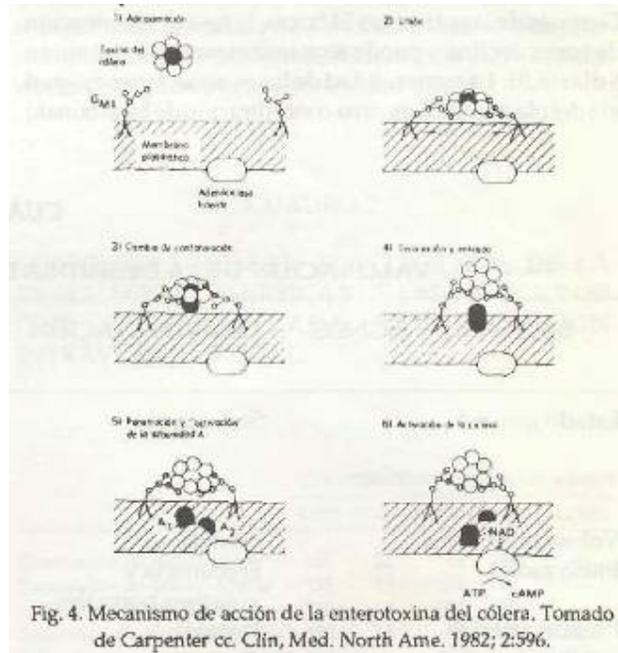
¿COMO ACTÚA LA TOXINA A NIVEL DE LA MUCOSA INTESTINAL?

La toxina del V. cholerae está compuesta por dos subunidades (11): Fig. 3.



1. Subunidad A (porción activa): Compuesta por Subunidad A1 A2.
 2. Subunidad B (porciones de unión): constituida por 5 subunidades (9,11).
- Cada subunidad B tiene la capacidad de unirse a una

molécula demonosialogangliósidoGM1enla membrana de los enterocitos, esta unión produce un cambio conformacional en la estructura de la toxina, haciendo que la subunidad A interactúe con la membrana del enterocito (Fig.4), la subunidad A se separa en subunidad A1 y A2, esta última activa la adenilciclase, la cual incrementa el AMP cíclico que induce la activación de las proteincinasas, éstas fosforilan las proteínas M de la membrana basolateral, produciendo cambios en el transporte iónico (11,12) Fig.5: A nivel de las criptas hay aumento de secreción de aniones como el Cl, HC03 y agua, y a nivel del extremo de las vellosidades, induce un bloqueo completo de la absorción del NaCl no acoplado (9,11). Además estimula la secreción intestinal, aunque se desconoce el mecanismo (13).



MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

Generalmente el período de incubación es de 2-3 días, pero puede variar desde 6 horas hasta 5 días (14). La diarrea es la manifestación principal en todos los grupos de edades (14), al principio contiene materia fecal, pero después tiene aspecto de agua de arroz, y tiene la particularidad que no mejora con el ayuno (1).

El cólera grave usualmente tiene un comienzo brusco con deposiciones voluminosas, pero puede comenzar lentamente con diarrea leve (6). La máxima pérdida de heces usualmente ocurre en las primeras 24 horas, que puede exceder a un litro por hora en los adultos y 8-10 ml/ Kg /hora en niños pequeños (2,6).

Después de las primeras 24 horas, la tasa de eliminación de heces declina y puede terminar espontáneamente en 6 días (6,9). La osmoralidad de las evacuaciones es igual a la del plasma (12), con una concentración de bicarbonato

de aproximadamente el doble y el potasio es 4 a 8 veces mayor que el del plasma normal (9).

La diarrea se puede acompañar de vómitos que se caracterizan por ser abundantes, claros y acuosos (1). En ocasiones puede presentarse fiebre y convulsiones especialmente en los niños, y se considera que es debido a deshidratación y/o hipoglicemia (9).

La deshidratación ocurre como una complicación de la diarrea y se caracteriza principalmente por: pérdida del volumen extracelular, acidosis que se manifiesta clínicamente con respiración rápida (respiración de Kussmaull) e hipokalemia manifestada por anormalidades cardíaca (arritmias, cambios electrocardiográficos), ileo paralítico, calambres musculares y nefropatía (1,14). Signos clínicos para valorar el grado de deshidratación. Ver Cuadro 1.

CUADRO 1

VALORACION DE LA DESHIDRATACION Y EL DEFICIT DE LIQUIDOS.

SINTOMAS Y SIGNOS	DESHIDRATACION LEVE	DESHIDRATACION MODERADA	DESHIDRATACION GRAVE
Estado general	Sed, alerta	Sed, inquietud o letargia.	Sed, somnolencia, flaccidez, puede estar comatoso, extremidades cianóticas.
Volumen de orina	Normal	Reducido	Nulo
Pulso radial	Frecuencia y volumen normales	Rápido y débil	Rápido, débil o ausente
Presión arterial sistólica/	Normal	Normal o baja	Menos de 80 mm de Hg
Respiración	Normal	Profunda, puede ser rápida.	Profunda y rápida.
Mucosas	Húmedas	Secas	Muy secas.
Elasticidad de la piel	Retracción inmediata	Retracción lenta	Retracción lenta (más de 2 segundos)
Ojos	Normales	Hundidos	Muy hundidos.
Fontanela anterior	Normal	Hundida	Muy hundida.
Lágrimas	Presentes	Ausentes	Ausentes.
Pérdida de peso Corporal	4-5%	6-9%	10% o más
Déficit estimado de Líquidos	40-50ml/kg	60-90ml/Kg	100-110ml/Kg

Tomado de Black RE: Clin Med Nort Am 1982;2:608.

TRATAMIENTO:

El aspecto más importante en el tratamiento del cólera es la corrección de la deshidratación. La tasa de mortalidad sin reposición de líquidos puede llegar al 50% y con tratamiento adecuado, la tasa de mortalidad baja a 1% (3,6).

En la deshidratación leve o moderada se puede usar la rehidratación por vía oral ó sonda nasogástrica (6,14,16,17). Para la absorción adecuada de electrolitos administrados oralmente debe cumplirse con ciertas condiciones (6/18,19):

1. La concentración de glucosa debe ser de 2-3% es decir, 20 a 30g por litro (III-165mmol/lit) para lograr la máxima absorción de Na y agua y evitar una diarrea osmótica.
2. La concentración de Na debe ser la más cercana a la del plasma para que haya una mejor y más rápida absorción.
3. La relación de la concentración de Na con la de la glucosa debe ser aproximadamente entre 1:1 a 1:1.4.
4. La concentración de potasio de 20mmol/lit se tolera bien y es adecuada para reemplazar las pérdidas.
5. La concentración de cítrato de 10 mmol / lit ó de bicarbonato de 30mmol /lit, es óptima para corregir el déficit de base en casos acidosis.

Es por esto, que las soluciones de rehidratación oral recomendada por la OMS, contienen en un litro de agua las siguientes concentraciones de solutos:

En gramos/litro		En mmol/litro	
NaCl	3.5	Na	90
KCl	1.5	Cl	80
Glucosa	20.0	K	20
Citrato disódico (6 HC03)	2.9	Glucosa	111
	2.5	Citrato (6 HC03)	30

La solución de rehidratación oral debe iniciarse tan pronto como sea posible, después de la rehidratación parenteral (6). La rehidratación parenteral está indicada en los siguientes casos: Pacientes con deshidratación grave y choque hipovolemico, convulsiones ó alteraciones en el estado de consciencia, fleo paralítico, gasto alto por evacuaciones ó vómitos incohercibles (20,21).

CUADRO 2

CONCENTRACION EN ELECTROLITOS DE LA EVACUACION DIARREICA Y DE LAS SOLUCIONES QUE SE USAN PARA REHIDRATACION INTRAVENOSA Y ORAL.

	CONCENTRACION DE ELECTROLITOS (mmol/l)				
	SODIO	POTASIO	CLORO	BASE	GLUCOSA
Evacuación de cólera, niño	105	25	90	30	-
Evacuación de cólera, adulto	135	15	100	45	-
Solución de lactato de Ringer	130	4	109	28	-
Solución para tratar la diarrea	118	13	83	48	55
Solución salina isotónica (0.9%)	154	-	154	-	-
Solución de glucosa y electrolitos orales	90	20	80	30	111

Tomado de: Black RE. Clin Med Nort Am 1982; 2: 609.

El tipo de solución recomendada (Cuadro 2) es el lactato de Ringer, pero no contiene potasio ni glucosa (14); el Dr. Pizarro recomienda una solución parenteral con proporciones de electrolitos muy similar a la solución recomendada por la OMS, con acetato de Na monhidrato en vez de bicarbonato, el cual se convierte en HC03 en el organismo en menos de 3 minutos. Esta solución ha sido usada en pacientes con deshidratación y alteraciones electrolíticas con buenos resultados (20,21).

Después de corregir el déficit, la terapia de mantenimiento tiene como objetivo igualar la ingestión a las pérdidas por evacuaciones y vómitos; en esta fase es importante reanudar la alimentación, ya que no existe base fisiológica para dejar descansar el intestino (14).

Otro aspecto importante, es la administración de antibióticos, debido a que reducen la duración del

padecimiento en un 50% y el volumen de las evacuaciones en un 50-70%, además reducen el período de eliminación de los vibriones (10). Los antibióticos recomendados son: Tetraciclina (droga de elección) a 500mg cada 6 horas (niños: 50mg/kg/día) por tres días. Hay que recordar que la administración prolongada de este antibiótico, produce en los niños menores de 9 años decoloración de los dientes. Entre otras opciones está: Doxiciclina a 100mg 2 veces al día y cloranfenicol 500g cada 6 horas (niños: 75mg/Kg/día), ambos durante 3 días. Además a veces se utilizan el trimetropin sulfametazole y la furazolidona.

Por otra parte, los antidiarreicos no tienen ninguna utilidad y otros medicamentos como la clorpromazina, gangliósidos GM1 y sulfato de berberina se ha comprobado que inhiben la secreción intestinal pero todavía están en fase de experimentación (14,16,22).

EPIDEMIOLOGÍA:

El hombre es el único huésped natural, aunque el organismo puede existir en forma libre en el ambiente (19). En zonas endémicas la mayor frecuencia ocurre en niños mayores, es raro en lactantes y la mayoría de los adultos han adquirido inmunidad temporal por exposición al *V. cholerae* (14). En epidemias, en zonas donde no ha habido exposición previa, se afectan por igual todos los grupos de edades (14). Existen dos formas de transmisión (5): Primaria: la transmisión del hombre es por medio de alimentos marinos que no están bien cocidos, particularmente cangrejos, pescado fresco, camarones, ostiones crudos etc. (15,23). Secundaria: Ocurre de hombre a hombre, por agua contaminada con materia fecal, alimentos ó alguna ruta fecal-oral (5). En países sub desarrollados, en donde las condiciones de higiene y sanidad son pobres, predomina la transmisión secundaria (5).

A continuación se da la lista de algunos alimentos, la temperatura y duración de tiempo en que sobrevive el *V. cholerae*:

	T. ambiente	Refrigeración
Agua de mar	10-13 días	60 días
Pescados y mariscos	2-5 días	7-14 días
Hortalizas	1-3 días	10 días
Leche y productos lácteos	7-14 días	más de 14 días

Las temperaturas que se utilizan para recalentar normalmente los alimentos (hasta 80°C) antes de servirlos, no destruyen el vibrión (6). Por otro lado, el

tiempo de supervivencia es corto en los alimentos con alto porcentaje de azúcar, como en los alimentos procesados: dátiles, higo, pasas, al igual que en productos secos (6).

PREVENCIÓN:

MEDIDAS DE VIGILANCIA: Se dirigen a la investigación rápida de los casos sospechosos, y la recolección de muestras para cultivo de excremento, alimentos, etc.

HIGIENE: Es una de las más importantes medidas de prevención y consiste básicamente en (10,24,28):

- Higiene personal con lavado de manos.
Desinfección de los abastecimientos de agua por medio de la cloración del agua a 0.5-2mg/l si no es posible lo anterior, hay que hervir el agua por 5-10 minutos.
Precauciones higiénicas en la manipulación de alimentos.
- Control de los vectores: moscas, cucarachas y otros parásitos domésticos.
- En los pacientes afectados, desinfección de la materia fecal y los vómitos con hipoclorito de Na al 5%.
Precauciones en la manipulación de los cadáveres.

La eficacia de estas medidas depende mucho de la colaboración activa de la población, lo que implica organizar campañas masivas de educación comunitaria (10).

QUIMIOFILAXIS: El tratamiento masivo comunitario con antibióticos, nunca ha logrado limitar la propagación del cólera, al contrario, desvía la atención y se utiliza recursos que son necesarios para aplicar medidas más eficaces. Además, el uso indiscriminado de antibióticos ha provocado la aparición de cepas resistentes. Sin embargo el tratamiento selectivo para los miembros de una familia que comparten los alimentos y el alojamiento con un paciente afectado, puede ser útil (6).

VACUNAS: Son de valor limitado, porque carecen de un grado suficiente de eficacia, protege a los inmunizados solamente en un 50% por 3 a 6 meses. En la actualidad existen vacunas parenterales y las orales.

Las vacunas parenterales son de uso limitado en los programas de salud pública, por sus reacciones adversas

y su limitada eficacia a largo plazo (25). Además se corre el riesgo de transmitir hepatitis B y SIDA (26). Las vacunas orales son más eficientes que la parenteral, debido a que incrementa los anticuerpos secretorios intestinales (27,28,29,30). Existe la vacuna de organismos vivos atenuados (23,27) y la de organismos muertos con ó sin subunidad B (toxóide), esta última confiere mejor protección con elevación de anticuerpos en forma muy similar al cólera clínico, reduciendo la mortalidad y la morbilidad, aunque todavía están en fase de experimentación (23,25,26).

PRONOSTICO:

Todas las complicaciones son secundarias a los trastornos hidroelectrolitos, sin embargo con una terapia de rehidratación adecuada y oportunas la recuperación es completa (3).

BIBLIOGRAFÍA:

1. Feigin RD, Cherry JD.: *Pediatric Infectious Diseases*. 2o. Ed. USA. Library of Congress Cataloging in Publication Data 1987; 652-660.
2. Morris JG, Black RE: Cholera and other vibrioses in the United States. *N Engl J med* 1985;312:343-349.
3. PAHO/WHO. *Notas Internacionales* 1991;40(5).
4. León Gómez A.: perlas de la Historia de la Medicina. *Rev Med Hond* 1975;43(1):74-76.
5. Miller CJ, Feachem R, Drassar BS.: Cholera epidemiology in developed and developing countries: New thoughts on transmission, seasonality and control. *Lancet* 1985;1:261-263.
6. Organización Panamericana de la Salud. *Boletín Epidemiológico* 1991;12(1).
7. Castell HB, Fiedorek SO: Tratamiento de rehidratación oral. *Clin Ped Norte Am* 1990;37(2):299-317.
9. Carpenter CC: Fisiopatología de las diarreas secretorias. *Clin Med Norte Am* 1982;3:593-603.
10. Organización Mundial de la Salud. *Principios y Práctica de la Lucha contra el Cólera*. OMS. Ginebra 1970.
11. Leberthal E.: *Chronic Diarrhea in Children*. USA. Nestlé Nutrition 1984;320-322.
12. Ramírez Mayans JA.: *El Niño con Diarrea Crónica*. 1o. Ed México. Editorial Inter americana 1983;10-15.
13. Triadafilopoulos G, Pothoulakis C, Weis R, et al.: Comparative study of *Clostridium difficile* toxin A and cholera toxin in rabbit ileum. *Gastroenterology* 1989;97:1186-1192.
14. Black RE.: Profilaxia y tratamiento de la diarrea secretoria. *Clin Ped Nort Am* 1982;3:605-614.
15. American Academy of Pediatrics. Report of the Committee on Infectious Diseases. 21o. Ed. USA. Library of Congress Catalog Card 1988;154-156.
16. Rahman M, Sack DA, Mahmood S, Hossain A.: Rapid diagnosis of cholera by coagglutination test using 4-h fecal enrichment cultures. *Clin Microbiol* 1987;25 (11) :2204-2206.
17. Hoffman SL, Moechtar MA, Simanjuntak CH, et al.: Rehydration maintenance therapy of cholera patients in Jakarta: Citrate-based versus bicarbonate-based oral rehydration salt solution. *J Infect. Dis* 1985;152(6):1159.
18. López Amaga A.: Síndrome diarreico agudo: Tratamiento con solución bucal; comunicación preliminar. *Rev Mez Pediatr* 1985; 52(8):367-9.
19. Ferrás LT, Olarte J, Rodríguez Rs, Santos JI, Velasquez Jones L.: *Enfermedades Diarreicas en el Niño*. 9o. Ed. México. Ediciones Médicas del Hospital Infantil de México Federico Gómez 1988;183-187.
20. Posada G, Pizarro D.: Rehidratación por vía endovenosa rápida con una solución similar a la recomendada por la OMS para rehidratación oral. *Bol Hosp. Infant* 1986;43:463-469.
21. Pizarro Torres D.: Tratamiento parenteral de la deshidratación en niños con diarrea. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1986;43:515-522.
22. Rabbani GH, Butler T, Knight J, et al.: Randomized controlled trial of berberine sulfate therapy for diarrhea due to enterotoxigenic *Escherichia coli* and *Vibrio cholerae*. *J. Infect Dis* 1987;155:979-984.
23. Klontz KC, Tauxe RV, Cook WI, et al.: Cholera after the consumption of raw oyster. *An Intern Med* 1987;107:846-848.
24. Glass RI, Alim Ar, Eusof A, Snyder JD, et al.: Cholera in Indonesia: Epidemiologic studies of transmission in Aceh province. *Am J Trop Med Hig* 1984;33(5):933-939.
25. Clemens JD, Harris JR, Sack DA, et al.: Field trial of oral cholera vaccines in Bangladesh; results of one year of follow up. *J Infect Dis* 1988;158:60-69.
26. Silverman J, Juel-Jensen B, Stewart JM, et al.: Overprescription of cholera vaccine. *BMJ* 1990;300:257-258.
27. Editorial. Oral cholera vaccines. *Lancet* 1986;2:722-723.
28. Clemens JD, Staton BF, Chakraborty J, Sack DA, et al.: B subunit-whole cell and whole cell only oral vaccines against cholera: Studies on reactogenicity and immunogenicity. *J Infect Dis* 1987;155:79-85.
29. Clemens JD, Harris JR, Khan MR, et al.: Impact of B subunit Killed Whole-cell and killed whole-cell-only oral vaccines against cholera upon treated diarrheal. *Lancet* 1988;1:1375-1378.
30. Levine MM, Herrington D, Lososky G, Tall B, et al.: Safety, immunogenicity, and efficacy of recombinant Uve oral cholera vaccines, CVD103 and CVD 103-HgR. *Lancet* 1988;2(8609):467-70.