

Guerrero Becerra, Martín¹ Espinosa Sotero, María del C.³
 Reyes Gómez, Ulises² Almonte Dorantes, Alan E.³
 Soría Saavedra, Francisco M.² Juárez Jaramillo, Cynthia A.³
 Reyes Hernández, Manuel U.² Suárez Maldonado, Mitzzi³
 Baeza Casillas, Javier A.¹ Yalaupari Mejía, Juan²

Cólera | Cholera

Fecha de aceptación: octubre 2021

Resumen

El cólera es una infección diarreica causada por el bacilo gram negativo *Vibrio cholerae*, pertenece a la familia Vibrionaceae. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2017, 34 países reportaron un total de 1 227 391 casos de cólera y 5 654 defunciones, con una tasa de letalidad de 0.5%. En el continente asiático ocurrió el 84% y en África el 14% de todos los casos de cólera a nivel mundial, y en las Américas, Haití reportó 13 681 casos (1%). La mayor parte de los casos corresponde a países en vías de desarrollo, lo que nos muestra un problema sanitario y/o de infraestructura (acceso a agua segura), condicionantes para brotes y epidemias.

En México, en el año 2018 se notificó el caso en un adulto, el intestino humano no es el único reservorio del *V. cholerae* 01, ya que sobrevive y se multiplica en estuarios, pantanos, ríos y en el mar. Algunos peces y diversos mariscos, en especial moluscos bivalvos de aguas contaminadas, son una fuente potencial de transmisión si se consumen crudos o mal cocidos. También se puede diseminar mediante otro tipo de alimentos como el arroz, agua de coco, carne de cerdo mal cocida y vegetales irrigados con aguas negras. La vía de transmisión es fecal-oral. Los brotes asociados a la ingesta de agua contaminada aparecen de forma explosiva y en general se relacionan con una fuente común. El cólera se presenta principalmente en el medio socioeconómico bajo con condiciones de sanidad deficientes, es frecuente en personas que están expuestas a consumo de agua de río y/o alimentos callejeros y en quienes manejan estos alimentos.

De acuerdo con estos aspectos, siempre debemos pensar en esta patología ya que en la actualidad las condiciones sanitarias se han descuidado debido a la pandemia de coronavirus, aunado a inundaciones en muchas regiones y el consumo de agua contaminada.

Palabras clave: agua contaminada, condiciones sanitarias adversas, inundaciones, *Vibrio cholerae*.

Abstract

Cholera, a diarrheal infection caused by the gram-negative bacillus *Vibrio cholerae*, belongs to the Vibrionaceae family. According to the WHO in 2017, 34 countries reported a total of 1 227 391 cases of cholera and 5 654 deaths, with a fatality rate of 0.5%. The Asian continent is responsible for 84% and Africa for 14% of all cholera cases worldwide, and in America, Haiti reported 13 681 cases (1%). Practically, most of the cases correspond to developing countries, which translates to us a health problem and/or infrastructure (access to safe water), conditions for outbreaks and epidemics.

In Mexico, in 2018 a case was reported in an adult, being the human intestine is not the only reservoir of *V. cholerae* 01, since it survives and multiplies in estuaries, swamps, rivers and in the sea. Some fish and various shellfish, especially bivalve molluscs from contaminated waters, are a potential source of transmission if eaten raw or undercooked. It can also be spread through other types of food such as rice, coconut water, undercooked pork, and vegetables irrigated with black water. The route of transmission is fecal-oral. Outbreaks associated with the ingestion of contaminated water appear explosively and are generally related to a common source. Cholera occurs mainly in low socioeconomic environments with poor sanitation conditions, it is frequent in people who are exposed to consumption of river water and/or street foods and in food handlers.

Given all these aspects, we must always think about this pathology, given the sanitary conditions that are currently distracting from the current coronavirus pandemic, coupled with many regions with floods and the consumption of contaminated water.

Keywords: contaminated water, adverse sanitary conditions, floods, *Vibrio cholerae*.

¹ Servicio de Infectología Pediátrica, Antiguo Hospital Civil Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco

² Grupo de Investigación en Infectología Pediátrica, A.C. (GIIP)

³ Servicio de Infectología Pediátrica, Hospital General de México

Correspondencia: Dr. Martín Guerrero Becerra

Servicio de Infectología Pediátrica, Antiguo Hospital Civil "Fray Antonio Alcalde". Coronel Calderón 777, Col. El Retiro, Guadalajara, Jalisco.

Dirección electrónica: gbecerra@yahoo.com.mx y/o reyes_gu@yahoo.com

Agente etiológico

El cólera es una infección diarreica causada por el bacilo curvo gram negativo *Vibrio cholerae*, pertenece a la familia Vibrionaceae, la gran mayoría de ellos son móviles con uno o varios flagelos polares, anaerobio facultativo, mide 1.5 a 2.5 μm de longitud y 0.5 a 0.8 μm de ancho. Tiene forma de *c* o *s*, catalasa y oxidasa positivo, poca tolerancia al ácido, crece bien en los medios de cultivo habituales, pero el de elección es el agar tiosulfato-citrato-bilis-sacarosa (TCBS). Desarrolla colonias de 2 a 4 mm de diámetro, amarillas y pegajosas. Algunas especies necesitan medios de alta salinidad para crecer (halófilos). Una tercera parte de las especies del género *Vibrio* (*V. Cholerae*, *V. parahaemolyticus* y *V. Vulnificus*) son los patógenos más importantes para el ser humano, y la enfermedad es el resultado de su ingestión mediante agua o alimentos contaminados con heces humanas, se encuentran como células planctónicas independientes o en forma de biopelículas.¹

Su hábitat es el ambiente marino en especies de peces, mariscos y zooplancton, donde puede encontrarse viable pero no cultivable; el humano es el hospedero transitorio que disemina el microorganismo a fuentes de agua como ríos y lagos o alimentos regados con dichas aguas. Los microorganismos se pueden recuperar de cuerpos de agua en estado de vida libre, particularmente cuando la temperatura del agua y la concentración de materia orgánica son elevadas, dando origen a un gran impacto ecológico en la transmisión del microorganismo.

La razón por la cual *V. cholerae* subsiste en ambientes marinos es porque produce una enzima llamada quitinasa que se une a la quitina de mariscos o copépodos, esto les permite sobrevivir más tiempo, asociado a la quitina de artrópodos marinos en estado de vida libre. Esta relación no sólo facilita su persistencia ambiental, también es un factor de gran importancia en su diseminación. Otro argumento, y quizá el más apoyado para que *V. cholerae* sobreviva, es que a diferencia de la gran mayoría de microorganismos, éste posee dos cromosomas circulares, uno grande, *chrI*, que contiene genes de patogenicidad y crecimiento, y otro pequeño, *chrII*, que contiene genes de regulación transcripcional y transporte de sustratos.^{2,3} Se han identificado más de 35 especies del género *Vibrio*, de éstas 12 son "vibriones marinos", gémenes ambientales que no se han asociado a una patología humana. El resto de las especies (*V. cholerae*, *V. parahemolyticus*, *V. fluvialis*, *V. vulnificus*, *V. damsela*, *V. hollisae*, *V. mimicus*, entre otros) producen gastroenteritis, infección de heridas y tejidos blandos y sepsis/bacteriemia.

Se conocen más de 200 serogrupos de *V. cholerae* clasificados de acuerdo con su antígeno somático termoestable "o".¹ El *V. cholerae* 01 aglutina con el suero monoespecífico 0:1, los serogrupos restantes se conocen como no 01, a excepción del serotipo 0139 identificado en Bangladesh en 1992 y confinado al área sudoriental. Este último junto con el 01 son los únicos que causan brotes epidémicos. Generalmente los serogrupos no-01/no-139 se pueden encontrar en fuentes ambientales y se asocian como causantes de gastroenteritis o de infecciones extra-intestinales. *V. cholerae* 01 se ha considerado como el serogrupo virulento y epidémico por excelencia. La reciente 0139 surge de la seroconversión de 01El Tor debido al inter-

cambio horizontal de material genético, lo cual determina la biosíntesis de antígeno o.

Mediante estudios filogenéticos se ha demostrado que cepas con características patogénicas pueden transformarse en no patogénicas, esto lo hacen por transferencia de genes de virulencia móviles originados en bacteriófagos.⁴ En general *V. cholerae* se puede dividir en cepas no productoras de toxina colérica serogrupo no-01/no-0139 y las productoras de toxina serogrupo 01 y 0139. *V. cholerae* 01 se divide en dos biotipos: clásico y Tor, y éstos a su vez por sus antígenos somáticos se dividen en tres serotipos: Inaba, Ogawa e Hikojima. El antígeno flagelar lo comparten todos los serogrupos, por lo que no sirve para distinguirlos.⁵ Hace poco se identificaron nuevas cepas variantes en Asia y África. Las observaciones indican que estas cepas causan un cuadro de cólera más grave, con tasas de letalidad más elevadas.⁶

Patogenicidad

La patogenicidad del *V. cholerae* es un fenómeno multifactorial y complejo, donde se encuentran involucrados varios genes de virulencia ubicados en el cromosoma I. Los más estudiados son la toxina colérica, pilus corregulado, liposacáridos y la maquinaria genética que se encarga de secretar proteínas extracelulares, las cuales le permiten la colonización y la expresión de la toxina y provocar la diarrea característica del cólera.⁷

La virulencia de *V. cholerae* 01 está dada principalmente por la toxina colérica (TC), una proteína termolábil con una subunidad A (enlace) de peso molecular de 27kDa y cinco subunidades B (activa), cada una de ellas con peso molecular de 12 kDa. A través de esta última se une a los receptores de alta especificidad al gangliósido de las células de la mucosa intestinal. Una vez realizado el acoplamiento se separa la subunidad A1 y el componente A2, facilitando la entrada a la célula huésped del componente A1, dicho componente A1 de la toxina colérica genera aumento en la producción de la enzima adenilciclase, con el subsecuente incremento en la producción intracelular de monofosfato cíclico de adenosina (AMPc) que condiciona trastornos de transporte iónico a través de la membrana celular, esto interfiere en la absorción de líquido y secundariamente conduce a un aumento exagerado de secreción intestinal y diarrea secundaria. Dicha toxina colérica (enterotoxina) está codificada por el gen *ctx*, que se encuentra insertado en el operon *ctxAB*, el cual a su vez está insertado en el bacteriófago filamentoso compuesto por dos dominios, el central, que es donde se encuentra el gen de la toxina colérica *ctxAB*, y el *rs2*. El gen *ctxA* codifica a la subunidad A y el gen *ctxB* que codifica a la subunidad B, el cual es mucho más fuerte (siete veces) que el anterior, por lo tanto puede traducir más proteínas A que B.^{8,3}

Las "islas de patogenicidad" son segmentos de ADN donde se pueden localizar genes de virulencia, se han identificado varias, la más sobresaliente es *V. cholerae* pathogenicity island (VPI-1), todos sus genes juegan un papel importante ya sea directamente en la patogenicidad o indirectamente en la transferencia o motilidad de la VPI-1. Igualmente se han encontrado genes relacionados con una

integrasa o bien con una transposasa a un lado del gen *vPI-1* relacionadas con cepas epidémicas o pandémicas.⁹

A través de los años se han identificado otras toxinas relacionadas con *V. cholerae*, toxina *RTX* multifuncional autoprosesada de *V. cholerae* (multifuncional, autoprocesamiento *RTX* toxin, *MARTX_{Vc}*), la cual es secretada por un sistema atípico *T1SS*, rompe filamentos de actina del citoesqueleto de diversos tipos celulares, y se sucede por la inactivación de GTPasas pequeñas, Rho, Rac y Cdc42.¹⁰

Muchos de los aislamientos de *V. cholerae* 01 biotipo El Tor y no-01/no-0139 producen la toxina hemolítica (*vcc*) codificada cromosómicamente por *hlyA*, la cual causa efectos citotóxicos como lisis celular, vacuolización e induce apoptosis del epitelio intestinal.¹¹

Recientemente se identificó un nuevo mecanismo de patogenicidad llamado *quorum-sensing*, se hizo por medio de autorreguladores intercelulares, lo cual le sirve a determinada población bacteriana para regular sus genes de expresión para regular dicha población. Se han identificado el cólera autoinductor 1 (*CAI-1*) y el autoinductor 2 (*AI-2*), los cuales actúan en forma sinérgica para regular la expresión de factores de virulencia de *V. cholerae* para facilitar la colonización en el intestino delgado, multiplicarse y excretar la toxina colérica, además de regular la formación de biopelículas.¹²⁻¹³

Otro mecanismo de virulencia identificado en *V. cholerae* es la formación de biopelículas que le permiten sobrevivir en el medio ambiente acuático, como partículas de minerales, plantas, así como los exoesqueletos de crustáceos, éste se ha identificado en la cepa *V. cholerae* 01 El Tor, ubicado en un pilis tipo *IV*, identificado como hemaglutinina manosa sensible codificado en el gen *mshA*.¹⁴

Otra toxina producida por *V. cholerae* es la toxina *Zot*, que provoca ruptura de las uniones intercelulares de la mucosa intestinal condicionando transgresión de la barrera intestinal para el transporte local de iones con fuga del contenido luminal, desequilibrio iónico y diarrea. La toxina *Ace* ocasiona diarrea en animales, pero no en el ser humano. Una hemolisina/citolisina producida tanto por cepas de *V. cholerae* 01 como cepas no 01 sirve para diferenciar el biotipo Tor y el clásico, tiene efecto citolítico en eritrocitos y en cultivo de células de mamíferos.

Las cepas de *V. cholerae* no 01 diferentes a la 0139 no producen toxinas *CT* y *Zot*. La mayoría de las cepas no 01 generan una β -hemolisina que causa gastroenteritis leve.

Epidemiología

De acuerdo con la OMS, en 2017, 34 países reportaron un total de 1 227 391 casos de cólera y 5 654 defunciones, con una tasa de letalidad de 0.5%. En el continente asiático ocurrió el 84% y en África el 14% de todos los casos de cólera a nivel mundial, y en las Américas, Haití reportó 13 681 casos (1%).¹⁵ La mayor parte de los casos corresponde a países en vías de desarrollo, lo que significa un problema sanitario y/o de infraestructura (acceso a agua segura), condicionantes para brotes y epidemias.¹⁶

En México, con información de la Secretaría de Salud, en el año 2017 no se reportó ningún caso de cólera, sin embargo, en 2018 se notificó un caso en un adulto.¹⁷ Por

otra parte, la letalidad por cólera actualmente no debe ser mayor al 1% en nuestro país.

Además del intestino humano, *V. cholerae* 01 sobrevive y se multiplica en estuarios, pantanos, ríos y en el mar. Algunos peces y diversos mariscos, en especial moluscos bivalvos de aguas contaminadas, son una fuente potencial de transmisión si se consumen crudos o mal cocidos. También puede diseminarse mediante otro tipo de alimentos como el arroz, agua de coco, carne de cerdo mal cocida y vegetales irrigados con aguas negras. La vía de transmisión es fecal-oral. Los brotes asociados a la ingesta de agua contaminada aparecen de forma explosiva y generalmente se relacionan con una fuente común.¹⁸

El cólera se presenta principalmente en el medio socioeconómico bajo con condiciones de sanidad deficientes, es frecuente en personas que están expuestas al consumo de agua de río y/o alimentos callejeros y en quienes manejan estos alimentos. Los niños alimentados con el seno materno son más resistentes al padecimiento presentando cuadros menos severos. Se requiere un inóculo de 10^6 microorganismos para infectar al ser humano, y un solo enfermo infectado puede excretar 10^{11} vibriones por día.¹⁹⁻²⁰

Los pacientes infectados por *V. cholerae* que no reciben tratamiento antimicrobiano excretan el microorganismo durante una a dos semanas, por lo que representa una fuente importante de diseminación. Se han documentado casos de portadores crónicos en zonas endémicas.²¹

Cuando el cólera invade un territorio nuevo con poblaciones que inmunológicamente nunca han estado expuestas, la incidencia más alta de la enfermedad se observa entre los varones adultos jóvenes. Si la enfermedad se torna endémica, la incidencia aumenta en las mujeres y los niños y, finalmente, el pico de la incidencia se observa en niños de corta edad. El cólera exhibe un patrón estacional prácticamente en todos los lugares en los que es endémico.

Modo de transmisión

Se ha documentado la transmisión hídrica y de vectores alimenticios. En 1991, cuando el cólera El Tor azotó la costa del Pacífico de varios países andinos de América del Sur, el funcionamiento inadecuado de los sistemas de la red interna de abastecimiento de agua y de alcantarillado, la contaminación de aguas de superficie y la insalubridad en los métodos de almacenamiento de agua en el hogar propiciaron la transmisión hídrica del cólera. Se culpó a las bebidas preparadas con agua contaminada y comercializadas por vendedores en la calle, el hielo e incluso el agua embotellada comercialmente. El *Vibrio cholerae* 01 se puede transmitir en vectores de mariscos por medio de la adherencia natural al exoesqueleto quitinoso de camarones, cangrejos y ostras en ciertos medios de estuarios, o los alimentos se pueden contaminar más adelante durante la preparación o manipulación. Los vectores alimenticios más frecuentes han sido los mariscos crudos o cocinados insuficientemente, como mejillones, camarones, ostras, almejas, berberechos, pescados, pescados salados secos y ceviche crudo. Los granos, como el arroz y los frijoles, crudos se han mencionado en la transmisión del cólera, en especial en África. Un pequeño inóculo de *Vibrio cholerae*

01 enterotoxinógeno introducido por algún preparador de comida en uno de estos tipos de alimentos y almacenados sin refrigeración, puede aumentar varias veces en escala logarítmica dentro de las ocho a 12 horas. El cólera también se ha transmitido por medio de verduras y frutas irrigadas con aguas residuales.

La enfermedad

El cuadro clínico característico de la diarrea por cólera es la diarrea grave, sin embargo, es posible que tenga un curso clínico asintomático y puede ir de 1 al 33% de los casos, el cuadro diarreico leve a moderado se presenta en 75% de los casos. Puede afectar a niños, aunque es poco frecuente en menores de dos años, y a adultos, y puede ser mortal en cuestión de horas. El periodo de incubación va de 18 horas a cinco días, esto depende de la acidez gástrica y del tamaño del inóculo, el bacilo está presente en sus heces durante siete a 14 días después de la infección y vuelven al medio ambiente donde pueden infectar a otras personas.²²⁻²³

Existen cuatro formas clínicas de cólera:

- **Forma asintomática:** el paciente actúa sólo como portador, está infectado pero no presenta manifestaciones clínicas.
- **Forma leve:** tiene un cuadro diarreico súbito similar a cualquier diarrea por otra causa, puede haber anorexia, borborigmo, evacuaciones disminuidas en consistencia con moco, dolor de tipo cólico en mesogástrico, puede presentar vómito, cefalea y fiebre de bajo grado. La evolución es hacia la mejoría y remite o cura en un periodo de dos a cuatro días.
- **Forma menos grave:** presenta alteraciones del estado general, con numerosas evacuaciones líquidas blanquecinas que pueden llegar a ser 20 o más al día. Es posible que se acompañe de vómitos de contenido biliar que luego toman un aspecto semejante al de las heces, con cefalea intensa, sed y pulso débil.
- **Forma grave:** éste es el cuadro clínico clásico y se presenta con diarrea acuosa de aparición brusca con evacuaciones con poco dolor, pero muy abundantes (entre 500-1 000 ml/hora), sin tenesmo, con su característico aspecto de agua de arroz y olor a pescado. Puede haber vómitos no precedidos de náuseas abundantes, acuosas y alcalinas. Los pacientes presentan datos de deshidratación severa con oliguria y calambres musculares, con evolución al choque hipovolémico en el transcurso de horas.

La fiebre sólo aparece en el 5% de los casos. Hay postración, hipotensión con pulso débil, hundimiento de los ojos, los pómulos salientes y signos de deshidratación severa y taquipnea. El abdomen se hace blando y excavado y casi nunca es doloroso a la palpación. Según la gravedad del cuadro, los exámenes de laboratorio muestran datos de una insuficiencia prerrenal, secundaria a la hipoperfusión

renal causada por la hipovolemia (potencialmente reversible), elevación de la osmolaridad, hematocrito y proteínas plasmáticas. Se puede presentar acidosis metabólica con aumento del anión gap, secundaria a las pérdidas de bicarbonato por heces y a la acidosis láctica, con descenso del pH y del bicarbonato. Esta acidosis se asocia a cifras de potasio normales o altas, a pesar de la intensa pérdida de este ion. Otras complicaciones que pueden tener los pacientes se deben al manejo tardío de las mismas, como necrosis tubular aguda, convulsiones, hipopotasemia, hipoglucemia, hiperfosfatemia causada por la acidosis láctica, hipercalcemia e hipermagnesemia en general asintomáticas, pero que pueden llegar a producir cuadros de tetania.

Diagnóstico

Debido a que *V. cholerae* no es el único patógeno que puede producir diarrea acuosa como agua de arroz, se han descrito diversos tipos de criterios de sospecha clínica asociados a factores de riesgo, los cuales se dividen en caso sospechoso, probable y comprobado.²⁴

- **Caso sospechoso:** zona donde el cólera no está presente y el paciente de más de cuatro años de edad padece diarrea acuosa aguda y deshidratación severa. Por otra parte, en zonas consideradas endémicas o epidémicas y que el paciente de más de cuatro años de edad presenta diarrea acuosa.
- **Caso probable:** cualquier caso sospechoso que además provenga de algún área epidémica o endémica, que presente el cuadro clínico y que esté habitando dicha zona por más de cinco días. Otro es que viva con alguna persona procedente de una zona endémica o epidémica.
- **Caso confirmado:** hospedero con cuadro diarreico sospechoso y que en heces se identifica *V. cholerae* 01 o 0139.

Con base en los criterios de sospecha, el examen inicial bacteriológico se realiza por medio de técnica de microscopía directa de contraste de fases o de campo oscuro, donde se puede observar su motilidad helicoidal. Además se utiliza antisuero específico contra el serotipo 01 y 0139, los cuales bloquean el movimiento del microorganismo.²⁵

Se han empleado pruebas de aglutinación en látex, inmunofluorescencia y coaglutinación, aunque su sensibilidad y especificidad no es satisfactoria. Dichas pruebas sólo se realizan durante epidemias. En el mercado existen diversas pruebas de diagnóstico basadas en la coaglutinación (Cholera Screen®, Bengal Screen®, Cholera SMART® y Bengal SMART®), con la ventaja de que son rápidas. Por otra parte, el diagnóstico definitivo se logra con el aislamiento del *V. cholerae* en una muestra de excremento en medio de cultivo TCBS o en agar con taurocolato-telurito-gelatina (TTGA), la muestra se debe recolectar en el periodo agudo del padecimiento, antes de iniciar el tratamiento con antibióticos, y transportarla en un medio de Cary-Blair. Las colonias aisladas requieren de identificación bioquímica y se deben categorizar por estudios serológicos con antisueños

específicos como *V. cholerae* 01 o 0139; sin embargo, la información proporcionada en la discriminación de cepas es escasa. Por tal motivo, cuando se requiere realizar una investigación epidemiológica, actualmente se utilizan pruebas de biología molecular que permiten identificar con alto grado de exactitud las cepas de *V. cholerae*. De ahí que se utilizan métodos rápidos de detección como la reacción en cadena de polimerasa (PCR), como en el gen Vc-m (16S-23S), el cual codifica el fragmento específico para *V. cholerae* de 16S y 23S del rADN. Otro es el gen ctxA que codifica para la subunidad A de la toxina colérica (CT). Finalmente, el gen tcpA que codifica para la proteína efectora (subunidad del pili) específico del Biotipo El Tor.²⁶

Otra técnica es amplificación al azar de ADN polimórfico (random amplification of polymorphic DNA, RAPD) que se utiliza por su simplicidad y capacidad discriminatoria, esta técnica es útil en la detección de diversidad genética entre microorganismos procesados al mismo tiempo.²⁷

En estudios epidemiológicos también se ha utilizado la técnica de electroforesis en campo pulsado (pulsed field gel electrophoresis, PFGE), la cual permite discriminar polimorfismos en la longitud de los fragmentos de restricción (restriction fragment length polymorphism, RFLP), que permite identificar cepas más rápido que la ribotipificación.²⁸

Otra técnica es la secuencia multilocus (multilocus sequence typing, MLST), que analiza la variabilidad génica mediante secuenciación del ADN. Esta técnica permite hacer inferencias de carácter evolutivo de forma global, pero no es útil para conocer la epidemiología a corto plazo.²⁹

Tratamiento

El abordaje más importante de todo paciente con cólera o cualquier enfermedad diarreica aguda es la restauración o corrección del equilibrio hidroelectrolítico por medio de la solución de rehidratación oral (SRO) o parenteral producido por la diarrea y el vómito, y éste se debe iniciar tan pronto como se piense en la enfermedad.

Una vez corregido el trastorno hídrico y de electrolitos o desde el inicio de las manifestaciones clínicas, se puede tratar con antimicrobianos cuyo propósito es la eliminación rápida de los vibriones, disminución de la diarrea, evitar la estancia hospitalaria y, por ende, las complicaciones por pérdida de líquidos. Aun en espera del resultado del cultivo, se debe comenzar el manejo con antimicrobianos.

En México está normado el uso de antibacterianos en el tratamiento del cólera, éstos se indican en el cuadro 1.³⁰

Cuadro 1.
Tratamiento contra cólera

Edad	Antibacteriano	Dosis
< de 5 años	Eritromicina, suspensión	30 mg/kg de peso/día durante 3 días
5-9 años	Doxiciclina, cápsulas 100 mg	Una cápsula (dosis única)
10-14 años	Doxiciclina, cápsulas 100 mg	Dos cápsulas (dosis única)
> de 15 años	Doxiciclina, cápsulas 100 mg	Tres cápsulas (dosis única)

En el caso de los niños, cuando no se cuente con los fármacos mencionados se puede usar suspensión de TMP/SMZ con base en una dosis de trimetoprim 8-10 mg/kg de peso, dividida en dos dosis durante cinco días.

Respuesta inmune a la enfermedad

Después de la infección por *Vibrio cholerae* 01 se observan respuestas fuertes de anticuerpos vibriocidas séricos y aumentos de la antitoxina colérica de la inmunoglobulina G (IgG). El 90% de los anticuerpos vibriocidas dependientes de complementos se dirigen al antígeno o y el 10% restante de los anticuerpos se dirigen a los antígenos proteicos. Tras la infección por cólera, personas sensibilizadas inmunológicamente registran respuestas fuertes de los anticuerpos intestinales secretores de iga (siga).

La detección de células intestinales secretoras transportadoras de anticuerpos que contienen iga y productoras de anticuerpo específico para los antígenos es una buena medida de la sensibilización del sistema inmunitario intestinal. Si bien se considera que la inmunidad al cólera derivada

de la infección está mediada por anticuerpos siga de la mucosa intestinal, los anticuerpos vibriocidas séricos son los mejores marcadores de la protección.

Estos anticuerpos séricos pueden representar indirectamente la estimulación de los anticuerpos intestinales. Las respuestas contra las subunidades B séricas son más prominentes en los pacientes pediátricos con cólera. Si bien surgen concentraciones altas de anticuerpos vibriocidas específicos después de la infección por el *Vibrio cholerae* 01, las respuestas vibriocidas tras la infección por 0139 son débiles y más bien carentes de especificidad. Aún no se ha identificado un marcador de protección para el cólera tipo 0139.³¹⁻³⁴

Vacunas contra el cólera

Actualmente se cuenta con las siguientes cuatro vacunas autorizadas contra el cólera, se administran de forma oral:

1. Dukoral® (Crucell) comprende una combinación de bacterias del *Vibrio cholerae* 01 de células enteras atenuadas de ambos biotipos y serotipos, más 1 mg de la subunidad B de la toxina colérica.³⁵
2. Shanchol™ (Shanta, Hyderabad, India) contiene una combinación de vibriones atenuados de los vi-

briones coléricos 01 (ambos biotipos y serotipos) y 0139.³⁶

3. Euvichol® Plus (Eubiologics, Seúl, Corea) contiene la formulación de vibriones idéntica a la de Shanchol y Euvichol, pero en una presentación simple y muy práctica.³⁷

3. Vacuna anticolérica oral elaborada con microbios vivos Vaxchora® (PaxVax Bermuda, Ltd., Hamilton, Bermuda [parte de PaxVax, Redwood City, CA]), de una sola dosis comprende el *Vibrio cholerae* 01, cepa CVD 103-HgR, producto de la ingeniería genética.³⁸

Cuadro 2.
Características de cuatro vacunas orales autorizadas para prevenir el cólera

Parámetro	Dukoral	Shanchol	Euvichol	Vaxchora
Componente	Inaba clásica termoactivada contra <i>Vibrio cholerae</i> 01. Ogawa clásica. Ogawa clásica inactivada con formol El Tor Inaba inactivada con formol y 1 mg de subunidad B de toxina colérica recombinante suspendida en 3 ml de disolución amortiguadora	Inaba clásica termoactivada contra <i>Vibrio cholerae</i> 01. Ogawa clásica. Ogawa clásica inactivada con formol El Tor Inaba inactivada con formol y 1 mg de subunidad B de toxina colérica recombinante suspendida en 1.5 ml de disolución amortiguadora	Ibana clásica termoactivada contra <i>Vibrio cholerae</i> 01 (300 unidades de ELISA [UE]), Ogawa clásica (300 UE), Ogawa clásica inactivada con formol (300 UE), El Tor Inaba inactivada con formol (300 UE) y 0139 inactivada con formol (300 UE) suspendida en 1.5 ml de disolución amortiguadora	Cepa CVD 103-HgR de Inaba clásica recombinante contra <i>Vibrio cholerae</i> 01 con supresión de ctxA e inserción de indicador de resistencia a Hg++ en hlyA (hemolisina A inactivada) (~108 unidades formadoras de colonias [ufc])
Nº de dosis	2	2	2	1
Intervalo entre dosis	2 semanas	2 semanas	2 semanas	-----
Tolerancia	Adecuada	Adecuada	Adecuada	Adecuada
Eficacia o efectividad en poblaciones endémicas	50%	65%	65% extrapolación de Shanchol	79%
Eficacia en adultos/ países industrializados	Sí	Sí	No	Sí
Duración de la eficacia	3-4 años	5 años	Extrapolación de datos de Shanchol	6 meses
Inicio de la eficacia tras la 1ª dosis	≥ 21 días	≥ 21 días	≥ 21 días	8-10 días
Inmunidad colectiva	Sí	Sí	Probable	Probable
Inmunidad reforzable	Sí	Sí	Extrapolación de datos de Shanchol	Después de 4 meses de inmunidad primaria
Inmunogenicidad y eficacia en lactantes mayores y preescolares	Sí	Sí en menor proporción que en adultos y niños mayores	Extrapolación de datos de Shanchol	Desconocida
Inocuidad e Inmunogenicidad en embarazadas	Sí	Sí	Extrapolación de datos de Shanchol	No se conoce
Inocuidad e Inmunogenicidad en sujetos con VIH	Sí	Sí	Extrapolación de datos de Shanchol	Sí
Estrategia de aplicación de la vacuna	Principalmente en campañas	Principalmente en campañas	Clínicas	Principalmente en campañas

Presentación

Dukoral® (Crucell): suspensión líquida de la vacuna en una ampolla de vidrio que contiene una dosis única y acompañada por una bolsita metálica de aluminio con disolución amortiguadora. La bolsita de disolución amortiguadora se vacía en una taza con 150 ml de agua fría, se revuelve, se agregan los 3 ml de suspensión y se sigue mezclando. Para niños (de dos años de edad y más, la mitad de los 150 ml de disolución amortiguadora se debe descartar), se ponen sólo 75 ml antes de agregar los 3 ml de la vacuna.

Shanchol™ (Shanta, Hyderabad, India): la suspensión líquida de la vacuna en la ampolla de vidrio contiene una dosis única. La tapa de la ampolla se quita con fórceps y el contenido de 1.5 de la ampolla se transfiere a la boca del vacunado.

Euvichol® Plus (Eubiologics, Seúl, Corea): la suspensión líquida de la vacuna en la ampolla de vidrio contiene una dosis única. La tapa de la ampolla se quita con fórceps y el contenido de 1.5 de la ampolla se transfiere a la boca de la persona.

Vacuna anticolérica oral elaborada con microbios vivos Vaxchora® (PaxVax Bermuda, Ltd., Hamilton): bolsitas

dobles, una bolsita contiene la vacuna liofilizada y la otra bolsita contiene polvo de la disolución amortiguadora. El contenido de la disolución amortiguadora se coloca en una taza, se agregan 100 ml de agua y se mezcla la solución. El contenido de la bolsita de la vacuna se agrega luego para reconstituir la vacuna liofilizada. Después se ingiere la mezcla resultante de 100 ml de vacuna.

Conclusiones

Tanto para la prevención de la enfermedad en poblaciones de países con cólera endémico como para los viajeros que visitan regiones con cólera endémico y epidémico, existen varias opciones de vacunas orales nuevas y mejoradas para prevenir esta enfermedad. El abastecimiento mundial de vacunas anticoléricas también está en aumento. El uso de estas vacunas puede disminuir el riesgo de cólera en el mundo.

Financiamiento: Ninguno

Conflicto de intereses: Ninguno

Referencias

1. Tilson, D.L., "Vibrio", en P.R. Murray, M.A. Tenover y R.H. Tenover (eds.), *Manual of clinical microbiology*, 7ª ed., Washington, American Society for Microbiology, 1999, pp. 497-506.
2. Chin, C.S., Sorenson, J., Harris, J.B., Robins, W.P., Charles, R.C., Jean-Charles, R.R., Bullard, J., Webster, D.R., Kasarskis, A., Peluso, P., Paxinos, E.E., Yamaichi, Y., Calderwood, S.B., Mekalanis, J.J. y Waldor, M.K., "The origin of the Haitian cholera outbreak strain", *N Engl J Med*, 2011, 364: 33-42.
3. Heidelberg, J.F., Eisen, J.A., Nelson, W.C., Clayton, R.A., et al., "DNA sequence of both chromosomes of the cholera pathogen *Vibrio cholerae*", *Nature*, 2000, 406: 477-483.
4. Asoke, C.G., "Lessons from cholera & *Vibrio cholerae*", *Ind J Med Res*, 2011, 133: 164-170.
5. Gangarosa, E.J., Sanati, A., Saghari, H., Feeley, J.C., "Multiple serotypes of *Vibrio cholerae* isolated from a case of cholera. Evidence suggesting *in-vivo* mutation", *The Lancet*, 1967, 25: 646-648.
6. Bennish, M.L., "Cholera: pathophysiology, clinical features, and treatment", en I.K. Wachsmuth, P.A. Blake y O. Olsnik (eds.), *Vibrio cholerae* and cholera: molecular to global perspective, Washington, ASM Press, 1994, pp. 229-255.
7. Kaper, J.B., Morris, J.G. y Levine, M.M., "Cholera. Clinical microbiology reviews", 1995, 8: 48-86.
8. Karaolis, D.K., Johnson, J.A., Bailey, C.C., Boedeker, E.C., Kaper, J.B. y Reeves, P.R., "A *Vibrio cholerae* pathogenicity island associated with epidemic and pandemic strains", *Proc Natl Acad Sci*, 1998, 95: 3134-3139.
9. Sheahan, K.L. y Satchell, K.J., "Inactivation of small Rho GTPases by the multifunctional RTX toxin from *Vibrio cholerae*", *Cell Microbiology*, 2007, 9: 1324-1335.
10. Saka, H.A., Bidinost, C., Sola, C., Carranza, P., Colli-no, C., Ortiz, S., Echenique, J.R. y Bocco, J.L., "*Vibrio cholerae* cytotoxin is essential for high enterotoxicity and apoptosis induction produced by a cholera toxin gene-negative *V. cholerae* non-01, non-0139 strain", *Microbial pathogenesis*, 2008, 44: 118-128.
11. Higgins, D.A., Pomianek, M.E., Kraml, C.M., Taylor, R.K., Semmelhack, M.F. y Bassler, B.L., "The major *Vibrio cholerae* auto-inducer and its role in virulence factor production", *Nature*, 2007, 450: 883-886.
12. Hammer, B.K. y Bassler, B.L., "Quorum sensing controls biofilm formation in *Vibrio cholerae*", *Mol Microbiol*, 2003, 50: 101-104.
13. Costerton, J.W., Lewandowski, Z., Caldwell, D.E., Korber, D.R., Lappin-Scott, H.M., "Microbial biofilm", *Annu Rev Microbiol*, 1995, 49: 711-745.
14. "Cholera 2017", *Weekly epidemiological report* 2018, 93: 489-500.
15. Waldman, R.J., Mintz, E.D. y Papowitz, H.E., "The cure for cholera: improving access to safe water and sanitation", *N Engl J Med*, 2013, 368: 592-594.
16. *Anuarios de Morbilidad 2017-2018*, Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud, México.
17. Okello et al., "A cholera outbreak caused by drinking contaminated river water, Bulambuli District, Eastern Uganda, March 2016", *BMC Infectious Diseases*, 2019, 19: 516-523.
18. Nelson, E.J., Harris, J.B., Morris, J.G. et al., "Cholera transmission: the host, pathogen and bacteriophage dynamic", *Nat Rev Microbiol*, 2009, 7: 693-702.
19. Qureshi, K., Mølbak, K., Sandström, A., Kofoed, P.E., Rodrigues, A., Dias, F., Aaby, P. y Svennerholm, A.M., "Breast milk reduces the risk of illness in children of mothers with cholera: observations from

- an epidemic of cholera in Guinea-Bissau", *Pediatr Infect Dis J*, 2006, 25: 1163-1166.
19. Deen, J.L., Von, S.L., Sur, D. *et al.*, "The high burden of cholera in children: comparison of incidence from endemic areas in Asia and Africa", *PLoS Negl Trop Dis*, 2008, 2: e173.
 20. Butterson, J.R. y Calderwood, S.B., "*Vibrio cholerae* 01 and 0139", en M.J. Blaser, P.D. Smith, J.I. Ravdin *et al.*, (eds.), *Infections of the gastrointestinal tract*, 2ª ed., Filadelfia, Lippincott Williams Wilkins, 2002, p. 535.
 21. Lin, C.J., Chiu, C.T., Lin, D.Y., Sheen, I.S. y Lien, J.M., "Non-01 *Vibrio cholerae* bacteriemia in patients with cirrhosis: 5-yr experience from a single medical center", *Am J Gastroenterol*, 1996, 91: 336-340.22.
 22. García, L.M., Pulido, A., Rivero, A. y Torre, C.T., "Cólera y otras infecciones del género *Vibrio*", *Medicine*, 2010, 10: 3489-3496.
 23. Yamamoto, T., Nair, G.B., Albert, M.J., Parodi, C.C. y Takeda, Y., "Survey of *in vitro* susceptibilities of *Vibrio cholerae* 01 and 0139 to antimicrobial agents", *Antimicrob Agents Chemother*, 1995, 39: 241-244.
 24. Wachsmuth, I.K., Evins, G.M., Fields, P.I., Olsvik, O., Popovic, T., Bopp, C.A., Well, J.G., Carrillo, C. y Blake, P.A., "The molecular epidemiology of cholera in Latin America", *J Infect Dis*, 1993, 167: 621-626.
 25. Leal, N.C., Sobreira, M., Leal-Balbino, T.C., De Almeida, A.M., De Silva, M.J., Mello, D.M., Seki, L.M. y Hofer, E., "Evaluation of a RAPD-based typing scheme in a molecular epidemiology study of *Vibrio cholerae* 01, Brazil", *J Appl Microbiol*, 2004, 96: 447-454.
 26. Cameron, D.N., Khambaty, F.M., Wachsmuth, I.K., Tauxe, R.V. y Barrett, T.J., "Molecular characterization of *Vibrio cholerae* 01 strains by pulsed-field gel electrophoresis", *J Clin Microbiol*, 1994, 32: 1685-2690.
 27. Karaolis, D.K., Lan, R., Kaper, J.B. y Reeves, P.R., "Comparison of *Vibrio cholerae* pathogenicity islands in sixth and seventh pandemic strains", *Infect Immun*, 2001, 69: 1947-1952.
 28. Norma Oficial Mexicana NOM-016-SSA2-1994, Para la vigilancia, prevención, control, manejo y tratamiento del cólera.
 29. Tauxe, R.V., Mintz, E.D. y Quick, R.E., "Epidemic cholera in the new world: translating field epidemiology into new prevention strategies", *Emerg Infect Dis*, 1995, 1: 141-146.
 30. "An oral cholera vaccine for travelers (Vaxchora)", *Med Lett Drugs Ther*, 2016, 58: 113-114.
 31. Teshomea, S., Desai, S., Kima, H.J., Belayb, D. y Vittal, M., "Feasibility and costs of a targeted cholera vaccination campaign in Ethiopia", *Hum Vaccin Immunother*, 2018, 14: 2427-2433.
 32. Ortega Mendoza, E., Márquez Plancarte, T. *et al.*, "Cholera, re-emerging disease in Mexico: community outbreak in Hidalgo", *JONNPR*, 2019, 4: 185-196.
 33. Nickonchuk, T., Lindblad, A.J. y Kolber, M.R., "Oral cholera vaccine for traveler's diarrhea prophylaxis", *Can Fam Physician*, 2014, 60 (5): 451. PMID: 24829008; PMCID: PMC4020650.
 34. Sow, S.O., Tapia, M.D., Chen, W.H. *et al.*, "A randomized, placebo-controlled, double-blind phase 2 trial comparing the reactogenicity and immunogenicity of a single $>1=2 \times 10^8$ colony forming units [cfu] standard-dose versus a $>1=2 \times 10^9$ cfu high-dose of CVD 103-HgR live attenuated oral cholera vaccine, with Shanchol inactivated oral vaccine as an open label immunologic comparator", *Clin Vaccine Immunol*, 2017, CVI-17.
 35. Odevall, L., Hong, D., Digilio, L., Sahastrabudde, S., Mogasale, V., Baik, Y., Choi, S., Kim, J.H. y Lynch, J., "The Euvichol story: development and licensure of a safe, effective and affordable oral cholera vaccine through global public private partnerships", *Vaccine*, 2018, 36 (45): 6606-6614. DOI: 10.1016/j.vaccine.2018.09.026. Epub: 9 de octubre de 2018. PMID: 30314912; PMCID: PMC6203809.
 36. Wilbur, H., Chen, M., Cohen, B. *et al.*, "Single-dose live oral cholera vaccine CVD 103-HgR protects against human experimental infection with *Vibrio cholerae* 01 El Tor", *Clinical Infectious Diseases*, 2016, 62 (11): 1329-1335. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/ciw145>.