

Cólera en pediatría: Reporte preliminar

Cholera in pediatrics: Preliminary report

FUKUDA Juan¹, CHAPARRO Luis¹, YI Augusto², CHEA Elsa¹, MIRANDA Percy¹, MARTORELL Rosa¹, SANCHEZ Elena¹.

¹Departamento de Pediatría, Universidad Peruana Cayetano Heredia

²Departamento de Microbiología, Universidad Peruana Cayetano Heredia.

SUMMARY

In february 1991, 843 patients with acute diarrhea were seen at our service. Cultures were made in 272 cases (32%), and *Vibrio cholerae* 01 was isolated in 137 (50.4%) of them clinical features were compared in patients with positive and negative cultures. Duration of diarrhea was similar in both groups. The mean age of patients with a positive isolate was 67.5 months, while it was 43.5 months in those with negative cultures ($p<0.0001$). Isolates were obtained more frequently in patients aged 5-14 years ($p<0.0001$), and in those malnourished ($p<0.05$). The frequency of positive cultures was similar for males and females (50%). In comparison with patients with negative cultures, patients with positive cultures had a higher number of bowel movements/day (mean=6.6, $p<0.05$), they had stools like “rice water” more frequently (48%, $p<0.001$), they rarely had mucus or blood in feces, and had diarrhea more frequently associated to vomiting (78%, $p<0.01$) and cramps (24%, $p<0.0001$). Some degree of dehydration was present in 49.6% of the cases with positive culture, being more frequently severe ($p<0.05$), and those aged 5-14 were most affected. History of lack of potable water service and consumption of “non-boiled” water found to be more frequent among those with positive cultures, $p<0.005$ and $p<0.000009$ respectively.

KEY WORDS: *Vibrio cholerae* 01, cholera, diarrhea, children.

RESUMEN

Durante el mes de febrero hubo 843 casos de EDA en pediatría, de los cuales se cultivaron 272 pacientes (32%). De ellos, se recuperó *V. cholerae* 01 en 137 pacientes (50.4%). Se utilizaron estos grupos con el objeto de comparar características de la diarrea por *V. cholerae*. En los pacientes con *V. cholerae* la edad promedio fue significativamente mayor, 67.5m vs. 43.5m ($p<0.0001$). Se recuperó más frecuentemente en escolares ($p<0.0001$) y los mayores de 2 a. tuvieron 3.6 veces más probabilidad de enfermarse ($2.07<OR<6.18$). Se presentaron más varones con *V. cholerae* 85/137 pero la frecuencia entre los sexos fue la misma (50%). Los pacientes con *V. cholerae*, tenían un tiempo de diarrea de 41 h., con 6.6 cámaras/día ($p<0.05$), era acuosa en 75% como agua de lavado de arroz en 48% ($p<0.001$) y excepcionalmente tenía moco y sangre (3%). Estaba asociada a vómitos en 78% ($p<0.01$) y calambres en

24% ($p < 0.0001$). Significativamente 56% no tenía agua potable ($p < 0.01$), 49% consumía agua sin hervir ($p < 0.0001$), mientras 40% tenían algún familiar con EDA ($p = 0.053$). *V. cholerae* se recuperó más frecuentemente de niños desnutridos ($p < 0.05$). En nuestra serie aproximadamente la mitad (49.6%) tuvieron algún grado de deshidratación ($p < 0.05$), siendo la deshidratación severa la más frecuente ($p < 0.05$) y los escolares los más afectados 41% ($p < 0.05$).

PALABRAS CLAVE: *Vibrio cholerae* 01, cólera, diarrea, niños

INTRODUCCIÓN

A finales de enero de 1991 se comenzó a reportar un número incrementado de pacientes con enfermedad diarreica aguda (EDA) en el Valle de Chancay, esto ocurre posteriormente en forma explosiva simultáneamente en Chimbote, Callao, Lima, Piura (1). Pronto se confirma que el agente etiológico de esta EDA, era el *V. Cholerae*, serovariedad 01, biotipo El Tor, serotipo Inaba (1,2). De esta manera Perú es involucrado en la Séptima Pandemia de cólera que se inició en Sulawesi-Indonesia en enero de 1961 y se diseminó a todo el Sudeste asiático, para luego afectar Asia, África, Oceanía y Europa (3,4,5,6,7).

Cólera es una EDA cuyas manifestaciones clínicas de diarrea acuosa voluminosa son mediados por la toxina del vibrio cólera, la cual produce secreción de fluidos y electrolitos hacia el lumen intestinal (3,4,5,8).

La deshidratación, consecuencia de diarrea profusa y vómitos es entendible sabiendo que es posible la pérdida de volumen de fluidos equivalentes a peso corporal de una persona en 1 o 2 días (84). Sin una terapia de reemplazo de fluidos y electrolitos esta condición obviamente puede ser fatal, mientras que con una terapia adecuada ningún paciente debería morir.

La severidad de las manifestaciones clínicas difieren de una epidemia a otra, así como de paciente a paciente (5). El presente trabajo tiene por objetivo comparar características de la diarrea por *V. cholerae* en los pacientes que acudieron al Servicio de Emergencia Pediátrica del Hospital Nacional Cayetano Heredia.

MATERIAL Y MÉTODO

Confirmado el *V. cholerae* como causante del aumento de diarrea en la zona de Chancay, nosotros indicamos el 7 de febrero de tomar coprocultivos a los pacientes que acudían al Servicio de Emergencia Pediátrica por EDA. Conjuntamente se inició la recolección de datos dirigidos en historias clínicas breves.

Los coprocultivos fueron tomados por hisopado rectal y colocados en medios de transporte de Cary-Blair para luego ser enviados al laboratorio central del hospital, donde eran procesados en aguas peptonada y medio selectivo de TCBS (thiosulfate-citrate-bile-sucrose) para su identificación final.

Los datos fueron introducidos en una base de datos, en DBASE, y su análisis estadístico se realizó utilizando el paquete estadístico EPI-INFO.

Las variables continuas se compararon usando t de Student o Wilcoxon según el caso. Las variables discretas fueron comparadas con chi cuadrado o test de Fisher. El nivel de significancia escogido fue $p < 0.05$. En la serie no están incluidos 42 pacientes hospitalizados en el Servicio de Hidratación, de los cuales 12 tuvieron cultivos positivos a *V. cholerae*.

RESULTADOS

En febrero de 1991, se atendieron 843 casos de EDA en pediatría, el primer paciente con *V. cholerae* fue detectado el 7 de febrero. Desde esa fecha y durante lo restante del mes de febrero, se cultivaron 272/843 pacientes, es decir, el 32% de los pacientes con EDA. Como se observan en la tabla N° 1, se recuperó *V. cholerae* 01, biotipo El Tor, serotipo Inaba, en el 50.4% (137/272) de los pacientes cultivados. La edad promedio para los pacientes con *V. cholerae* fue significativamente mayor que para los pacientes con otra EDA, 67.5 m vs. 43.5 m respectivamente ($p < 0.0001$), y el rango de edad de los pacientes con *V. cholerae* fue de 1m-170m.

TABLA 1
GRUPO ESTUDIADO: CARACTERISTICAS

COPROCULTIVO	V. cholerae +		V. cholerae -	
	Pacientes	137 (50.4%)	47.3	135 (49.8%)
Edad promedio* + D.E. (meses)	67.5	47.3	43.5	41.5
Rango de edad	1 - 170		0 - 161	
Masc./Fem.	85/52		83/52	

* $p < 0.0001$

V. cholerae se aisló significativamente en forma creciente con respecto a la edad 34/107 (31.8%), 37/60 (61.7%), 66/05 (62.9%), en lactantes, preescolares y escolares respectivamente ($p < 0.001$) (tabla N° 2). Como podemos ver en la tabla N° 3, fue significativo que los mayores de 2 años tuvieran 3.6 veces más probabilidad de enfermarse con *V. cholerae* que los pacientes menores de 2 años ($2.07 < OR < 6.18$), ($p < 0.0001$).

TABLA 2
DISTRIBUCION POR GRUPOS DE EDAD

Edad	COPROCULTIVO		TOTAL
	V.cholerae -	V.cholerae +	
0 - 24 m	73 (68.25%)	34 (31.8%)	107 (39.3%)
25 - 60 m	23 (38.3%)	37 (61.7%)	60 (22.1%)
> 60 m	39 (37.1%)	66 (62.9%)	105 (38.6%)
TOTAL	135	137	272

$p < 0.0001$

**TABLA 3
RIESGO DE ENFERMAR SEGUN EDAD**

EDAD	COPROCULTIVO		TOTAL
	V.Cholerae +	V. Cholerae -	
> 24 meses	103	62	165
< 24 meses	34	73	107
	137	135	272

p < 0.0001
Odds ratio = 3.67 (2.07<OR<6.18)

A nuestro servicio acudieron más varones 168/272 (61.8%) que mujeres 104/272 (38.2%) por EDA, habiéndose logrado aislar V. cholerae en una proporción similar de pacientes en ambos sexos, 85/168 (50.6%) en varones y 52 /104 (50%) en mujeres. Cuando vemos la distribución de sexos por grupo etario en la tabla N° 4, fue significativo que los escolares varones tuvieran mayor probabilidad de ser afectados por V. cholerae 44/105 (41.9%) vs.25/60 (41.7%) y 16/107 (14.9%) de los preescolares y lactantes respectivamente (p<0.0001). Esto no se observó en las mujeres.

**TABLA 4
DISTRIBUCION POR EDAD Y SEXO**

Sexo	Varones		Mujeres		Total
	+	-	+	-	
V. cholerae					
Edad					
0 - 24 m	16	47	18	28	107
25 - 60 m	25	15	12	8	60
> 61 m	44	21	22	18	107
Total	85	83	52	52	272

p<0.0001

En la tabla N° 5 observamos algunas características de la diarrea por V. cholerae, al ingreso de los pacientes al Servicio de Emergencia Pediátrica. En promedio la diarrea en la cual se recuperó V. cholerae duró 41 horas, con un rango de 1h. a 240h.no siendo estadísticamente diferente a la diarrea en la que no se recuperó V. cholerae. La diarrea en la que se recuperó V. cholerae, significativamente presentaba mayor frecuencia de diarrea 6.6 cámaras vs. 5.8 cámaras en promedio, con un rango de 1 a 20 cámaras, en la diarrea en la que se recuperó V. cholerae, fue acuosa en 103/136 (75.5%), se observó moco y sangre en solo 4/137 (2.9%). Significativamente fue de apariencia de agua de arroz en 39/82 (47.6%) vs. 7/45 (15.6%) de los pacientes, en los que se recuperó o no V. cholerae, respectivamente (p<0.001). Vómitos se presentó significativamente más frecuente en los pacientes que se recuperó V. cholerae 106/137 (77.4%) vs. 83/135 (p<0.005). Calambres se presentó significativamente más frecuentemente en los pacientes que se recuperó V. cholerae 25/106 (23.6%) vs. 1/101 (1.0%), (p<0.0001). No se encontró diferencia en la frecuencia de dolor abdominal. La sensación de fiebre fue obtenida mas frecuentemente en los pacientes con diarrea en las cuales no se recuperó V. cholerae 45/132 (34.1%) vs. 29/134 (21.6%), (p<0.05).

TABLA N°6
EDA: Características según coprocultivo

Pacientes	V. cholerae +		V. cholerae -		p*
	137		135		
Duración*	40.7	42.3	44.8	55.1	0.514
Frec.(cám/24h)*	6.6	3.6	5.8	3.4	0.048
acuosa**	103/136(75.5)		87/132(65.9)		0.078
moco/sangre**	4/137(2.9)		5/132(3.8)		0.96
amarilla**	40/82(48.8)		37/45(82.2)		
verde**	13/82(3.6)		1/45(2.2)		
agua de arroz**	39/82(47.6)		7/45(15.6)		0.001
vómitos**	106/137(77.4)		83/135(61.5)		0.004
calambres**	25/106(23.6)		1/10(1.0)		0.000028
dolor abdominal**	94/133(70.7)		89/120(74.2)		0.53
fiebre**	29/134(21.6)		45/132(34.1)		0.33

* Promedio y D.E. ** Proporción con característica (%).

En la tabla N° 6 se muestran antecedentes epidemiológicos de importancia de nuestra población estudiada. Significativamente encontramos que los pacientes con diarrea en los que se recuperó V. cholerae carecían de agua potable 49/88 (55.7%) vs. 18/56 (32.1%) de los pacientes sin recuperación de V. cholerae ($p < 0.01$). Así también, encontramos que los pacientes con diarrea en los cuales se aisló V. cholerae consumían agua sin hervir significativamente más frecuente que los pacientes en los que no se aisló V. cholerae, 52/105 vs 20/103 (19.4%) respectivamente, ($p < 0.0001$). La presencia de contacto domiciliario en los pacientes que se aisló V. cholerae mostró tendencia a ser estadísticamente significativa, se encontró el antecedente de contacto en 43/107 (40.2%) en los cuales se aisló V. cholerae vs. 25/92 (27.2%) en los cuales no se aisló V. cholerae, ($p = 0.053$). No pudimos demostrar diferencias significativas en la ingesta de alimentos fuera de su casa, así como en la ingesta de pescado y verduras crudas en las últimas 72 horas en los pacientes en los que se aisló V. cholerae, ($p < 0.05$). Los antibióticos en las 48 horas previas fueron utilizados significativamente menos frecuentes por los pacientes en los que se aisló V. cholerae 8/134 (6%) vs. 21/132 (16%) en los que no se aisló V. cholerae, ($p < 0.05$).

TABLA N°6
ANTECEDENTES EPIDEMIOLOGICOS

Antecedente	Coproculativo		p*
	V. cholerae +	V. cholerae -	
No agua potable*	49/88(55.7)	18/56(32.1)	0.005
Agua sin hervir*	52/105(49.5)	20/103(19.4)	0.000009
Ingesta previa**			
en casa*	109/113(96.5)	105/106(99.0)	0.39
pescado crudo*	7/105(6.7)	3/106(2.8)	0.21
verduras crudas*	9/99(9.1)	8/102(7.8)	0.94
Contacto EDA			
en casa*	43/107(40.2)	25/92(27.2)	0.053

* Proporción pac. con característica (%).
** Últimas 72 h.

En la tabla N° 7, cuando se estudió la adecuación de peso para la talla, en nuestra población estudiada se encontró que 30/86 (34.9%) tenían algún grado de desnutrición, y en ellos, significativamente se recuperó mas frecuente V. cholerae, 25/57 (43.8%) vs. 5/29 (17.2%), ($p < 0.05$). Evaluando peso para la edad en nuestra población estudiada, se hizo mas evidente algún grado de desnutrición 83/171 (48.5%), y de ellos, significativamente se recuperó mas V. cholerae 54/90 (60.0%) vs 29/81 (35.8%), ($p < 0.05$). Evaluando talla para la edad en nuestra población se encontró que 51/94 (54.2%) tenían algún grado de desnutrición, y de ellos, en 38/62 (61.3%) se aisló V. cholerae vs. 13/32 (40.6%) en los que no se aisló V. cholerae, ($p = 0.056$).

TABLA 7
EVALUACION DE DESNUTRICION

	V.cholerae +	V.cholerae -	Total	p*
PESO/TALLA				
Eutrófico	24	32	56	
Desnutrido	5	25	30	
Total	29	57	86	0.027
PESO/EDAD				
Eutrófico	52	36	88	
Desnutrido	29	54	83	
Total	81	90	171	0.0015
TALLA/EDAD				
Eutrófico	19	24	43	
Desnutrido	13	38	51	
Total	32	62	94	0.056

Como se observa en la tabla N° 8, en los pacientes con V. cholerae aislado 68/137 (49.6%) tuvieron algún grado de deshidratación, siendo la deshidratación severa la más frecuente, ($p < 0.05$). Significativamente, de los pacientes con deshidratación severa 27/66 (40.9%) eran escolares vs. 12/37 (32.4%) preescolares y 2/34 (5.9%) lactantes, ($p < 0.05$).

TABLA 8
COLERA: Deshidratación según edad

	0 - 24 m	25 - 60 m	> 60 m	TOTAL
Normal	26	17	26	69
Deshidratado				
Leve	3	4	8	15
Moderado	3	4	5	12
Severo	2	12	27	41
Total	34	37	66	137

* p < 0.0013

DISCUSIÓN

Sorprendentemente *Vibrio cholerae* 01 no se presentaba en nuestro medio hasta la actualidad, pese a contar con un nicho ecológico adecuado para su crecimiento (3,10). Kay y colaboradores (9) reportaron un brote de diarrea en 5 niños con *Vibrio cholerae* non 01, en Lima-Perú, 1984, de esta manera dejaban abierta la posibilidad de presentación de *V. cholerae* 01 en nuestro medio (8,9,10). En forma característica, en epidemias de cólera en lugares no infestados previamente, *V. cholerae* afecta de una

manera uniforme a todos los grupos de edades (4,8), con mayor incidencia en los adultos (5), a diferencia de lugares endémicos en donde principalmente afecta a niños (3,4,5,8).

En nuestra serie en Pediatría, todas las edades fueron afectadas por *V. cholerae*, pero la mayor incidencia fue en los escolares, así el niño mayor de 2 años tiene 3.6 veces mas probabilidad de enfermarse por *V. cholerae* que los menores de 2 años. Situación muy similar a la reportada en la literatura (11).

Esto estaría en relación a la mayor movilidad e independencia de los niños de mayor edad para buscar la fuente de agua y consumirla sin los cuidados adecuados (12).

Por lo general los varones constituyen los primeros casos de una epidemia de cólera (5,7) y nosotros esperábamos que se repitiera este hecho al encontrar una mayor incidencia de EDA en varones durante el tiempo del estudio; realizados los cultivos mostraron que la incidencia por sexo, de *V. cholerae*, era similar. Esto a diferencia de la epidemia de Negros Occidentales-Filipina que se produjo en 1981, en donde *V. cholerae* se presentó con mayor frecuencia en varones (5,13).

Cuando separamos a los sexos por grupo etareo, los varones de mayor edad, los varones más que las mujeres estuvieron afectados con mayor frecuencia, lo cual puede deberse a la mayor movilidad y conducta exploratoria de los niños y por lo tanto, a una mayor exposición a las fuentes potenciales de infección (4,5,12).

Desde el punto de vista clínico *V. cholerae* El Tor, puede producir un espectro de la enfermedad, desde los casos asintomático en su gran mayoría (75%) hasta los casos de cólera grave (2%), (4,5,8). La principal manifestación de cólera grave en todas las edades es diarrea acuosa, de apariencia de agua lavado de arroz, que puede ser masiva y que frecuentemente está acompañada de vómitos de cantidades copiosas de líquidos claro. También resalta la presencia de calambres musculares debidos a la pérdida del balance electrolítico. La diarrea y los vómitos van a producir la pérdida de líquidos y electrolitos desde el espacio extracelular e intravascular, y van a manifestarse clínicamente en los estados de deshidratación, que en su forma severa puede llegar a la pérdida de 10 a 15% del peso corporal y al shock en horas (4,5,8). Nuestra serie mostró que la diarrea en los que se recuperó *V. cholerae* era acuosa en 75.5% con apariencia de agua de lavado de arroz en 47.6% con 6.6 cámaras/día, que era acompañada de vómitos en 77.4% y calambres en 23.6% de los pacientes. Así también, encontramos que 2.9% (4./137) de los pacientes con *V. cholerae* tenían moco y sangre en sus diarreas. Lo cual está reportado en la literatura como un hecho así de inusual y que generalmente está asociado a diarrea con etiología mixta (4,5). En 50% (6/12) de pacientes del servicio de hidratación se encontró una etiología mixta (14).

Como se refiere en la literatura, nosotros esperábamos que el tiempo de diarrea al ingreso al servicio de emergencia fuera significativamente más corto para la diarrea por *V. cholerae*, pero en nuestra serie los pacientes con EDA en los que se aisló *V. cholerae*, acudían casi con el mismo tiempo de diarrea que los pacientes con EDA en los que no se aisló *V. cholerae*. Esto podría ser explicado por: 1) La diferente severidad, desde leve hasta severo, del cuadro clínico de cólera que acudía a requerir atención. 2) La receptividad de nuestra población a la intensa campaña de propaganda sobre diarrea y

cólera propalado por el Ministerio de Salud, logrando que los pacientes con EDA en general acudan en mayor número y más tempranamente en busca de atención (1).

Las epidemias explosivas de *V. cholerae* como la actual en nuestro país, se presentan por fuente única de diseminación como son agua o alimentos contaminados (1,3,5,8,12,15). Nuestra serie encontró que significativamente 55.7% de los niños con EDA en los que se recuperó *V. cholerae* no tenía agua potable y que significativamente 49.5% de los mismos consumía agua sin hervir, a diferencia de los niños en los cuales no se aisló *V. cholerae*. Resultando la importancia del agua como fuente de contagio de *V. cholerae*. Feachem (7), en una revisión de reportes seleccionados de situaciones epidémicas de cólera, analizó la experiencia de Briscoe en Matlab y resaltó la importancia de no solo la presencia de red de agua potable, si no también del uso de ellas y en especial de la forma de consumo por parte de los niños. Notó que se usaba la red de agua potable para ingesta de agua sin hervir mientras que para cocinar, lavar utensilios y para el aseo se usaba agua depositada. Eventos muy similares a los que suceden en nuestra población estudiada. En nuestra serie observamos una mayor frecuencia de *V. cholerae* en niños preescolares. Esto estaría en relación directa a la ingesta por sus propios medios, de agua no potable y sin hervir.

Con *V. cholerae* El Tor, puede esperarse que la mitad de los miembros de una familia sean infectados a partir de un caso índice (12). En nuestra serie se encontró que 40.2% de niños en los cuales se aisló *V. cholerae* tenían antecedentes de contacto familiar, a diferencia de 27% de niños en los que no se aisló *V. cholerae*. Así también, dependiendo de quien es el caso índice en la familia, la frecuencia de casos múltiples de cólera es diferente. Siendo mayor cuando el caso índice es la mujer o el niño, quienes son los que manipulan alimentos y agua en la familia (4,5,8,12).

Los reportes de la literatura señalan la asociación de ingesta de alimentos con epidemias o brotes de cólera, como camarón crudo en la epidemia de Negros Occidentales-Filipinas (5,7,13), cangrejos y pescados crudos o mal cocinados (1,3,17), o vegetales crudos (1,7). Nosotros no pudimos demostrar la asociación de un alimento en especial en nuestros pacientes con *V. cholerae*. Así también, la mayoría de los pacientes en nuestra serie referían que ingerían sus alimentos en casa.

En los niños desnutridos, el compromiso de mecanismos inmunes, como la alteración de la inmunidad secretoria local a travez de una disminución de IgA secretoria en líquido intestinal y saliva, podrían explicar mayor tendencia a algunas infecciones. La inmunidad de cólera está mediada por anticuerpos secretorios IgA y anticuerpos antibacterianos (16). Es de suponer por lo tanto, que los niños desnutridos tengan una mayor predisposición a la infección por *V. cholerae*. Nuestra serie mostró una mayor frecuencia de EDA por *V. cholerae* en los pacientes con algún grado de desnutrición a diferencia de lo reportado por Glass et al. (16). Este evento podría ser explicado por la naturaleza hospitalaria de la población estudiada, en la cual llegan los pacientes con mayor complejidad a diferencia de los estudios de campo en la comunidad.

De nuestra experiencia en esta serie podemos decir que aproximadamente la mitad de los pacientes con cólera (49.6%) tuvieron algún grado de deshidratación, que la deshidratación severa fue la más frecuente y que el grupo de escolares fue el mas afectado. Nuevamente esta alta frecuencia de casos severos sería por la selección que significa el paciente hospitalario a diferencia de los hallazgos en la comunidad.

Correspondencia:

Juan Fukuda Shirazawa, Departamento de Pediatría, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Av. Honorio Delgado # 430. A.P. 5045 Lima 100 Perú.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vidal Carrillo C, Seminario L. Cholera – Perú 1991, MMWR 1991; 40: 108-110
2. Lores H, Burbano J, Salazar E, Seminario J, López A. “La situación del Cólera en las Américas”. Bol Epidemiol OPS 1991; 12: 1-6.
3. Kelly M, Cholera: A worldwide perspective. *Pediatr Infect Dis J* 1986; 5: S101-S105.
4. Keusch GT, Cholera. En: *Textbook of Pediatrics Infectious Diseases*. Feigin R, Cherry J, W.B. Saunders Company. Philadelphia 1987. 652-660
5. Gangarosa EJ, Mosley WH. Cólera asiático. *Bol of Sanit Panam* 1972; Feb: 135-153.
6. Goodgame R, Greenough W. Cholera in Africa: Message for the West. *Ann Intern med* 1975; 82; 101-106.
7. Feachem RG, Environmental aspect of cholera epidemiology I. A review of selected reports of endemic and epidemic situations during 1961-1980. *Trop Dis Bull* 1981; 78: 675-698.
8. Greenough WB, *Vibrio Cholerae*. En: *Principles and Practice of Infectious Disease*. Mandel, Douglas, Bennett. A Wiley Medical Publication, John Wiley & Sons. New York. 1985, 1206-1218.
9. Kay B, Sack RB, Spira W, Et Al. *Vibrio Cholerae* Non -01 isolated from 5 people with diarrhoea in Lima. *Lancet* 1984: 218.
10. La Nata C, Epidemiología de la diarrea en el Perú. En: *Libro de Resúmenes Seminario Taller Manejo dietético de la Diarrea*. Dic 1986.
11. Black R., Aspectos epidemiológicos de la diarrea aguda. *Diagnóstico* 1982; 9: 180-188.
12. Feachmen R., Environmental aspects of cholera epidemiology III. Transmission and control. *Trop Dis Bull* 1982; 79: 1-47.
13. Dizon J, Et Al. Studies of cholera El Tor in Philipines 1. Characteristics in cholera El Tor in Negros Occidentales Province, Nov 1961 – Sept 1962. *Bull WHO* 1965; 33: 627.
14. Chea E, Comunicación Personal.
15. Blake P, Rosemberg M, Florencia J, Et Al. Cholera in Portugal, 1974. *Am J Epidemiol* 1977; 105: 344-348.
16. Glass RI, Et Al. Effects of undernutrition on infection with *Vibrio Cholerae* 01 and on response to oral cholera vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 105-109.
17. Loery PW, Et Al. Cholera in Louisiana. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2079-2083.