

# Métodos de Control del Cólera

## Cholera control methods.

**HUAYANAY Leandro<sup>1</sup> y CABEZAS César<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Médico Asistente. Departamento de Medicina, Hospital Nacional Cayetano Heredia. Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima - Perú.

Conociendo que la transmisión del cólera es por la vía fecal-oral, para su control, es necesaria la interrupción de este ciclo, mediante la eliminación adecuada de las heces, evitando de este modo contaminar el agua y los alimentos que ingerimos. Además actualmente se estudia el uso de vacunas.

### A. MEDIDAS PREVENTIVAS

#### A.1. Eliminación de las heces.

Ya que las heces de los enfermos son la fuente de contagio, la eliminación sanitaria de ellas y la conservación de letrinas en forma higiénica, constituyen medidas esenciales (1,14).

Las instalaciones apropiadas para la disposición de las heces son una necesidad básica de todas las comunidades amenazadas por el cólera. Deben construirse letrinas con la participación de la comunidad, teniendo en cuenta los aspectos locales. Los lugares para su construcción así como las especificaciones técnicas deben coordinarse con el personal de saneamiento ambiental. Las zanjas deben tener por lo menos 1 a 2 metros de profundidad. Cuando por el uso, éste se llene con heces hasta unos 30 cms por debajo del nivel del suelo, debe taparse con tierra que se aprisionará bien y se excavará una nueva zanja.

Es importante velar por la limpieza de las letrinas, las superficies externas se limpiarán con solución concentrada de cloro (10-20 mg/lit), y al interior de la zanja se espolvoreará cal hasta cubrir el contenido.

Debe enseñarse a la población el uso de letrinas, haciendo ver el peligro de defecar en la tierra, en el agua o cerca de las fuentes de agua; la importancia de lavarse bien las manos con jabón después de defecar y antes de tomar los alimentos. En el campo hay que eliminar las heces enterrándolas en sitios distantes a las fuentes de agua.

Las heces de los pacientes de hospitales o clínicas deben ser tratadas con ácido, suficiente para reducir el pH a menos de 2.5 durante 30 minutos de contacto, antes de eliminarlas. Puede usarse hipoclorito al 10%, aproximadamente 10 gotas para un litro de heces. Un problema que puede acarrear el uso de concentraciones mayores de ácidos es la corrosión de los sistemas de desagüe de los hospitales, que en el caso de los

nuestros tienen muchos años sin mantenimiento, y la ruptura de aquellos puede complicar más el problema.

En los establecimientos públicos debe exigirse que las instalaciones para evacuación de excretas sean adecuadas.

#### A.2. Seguridad en el suministro de agua.

Cuando ocurre un brote de cólera una medida básica es garantizar un suministro de agua segura, considerando al agua como el vehículo más importante para la transmisión del cólera. Debe hacerse lo posible por proporcionar agua segura para lavarse, cocinar, así como para beber. Usar aguas superficiales contaminadas para lavarse pueden causar infección. Si las pruebas de laboratorio confirman contaminación de los lugares donde la gente acude a bañarse, deberán adoptarse las medidas apropiadas, incluyendo el cierre de las zonas afectadas por la contaminación, para reducir el riesgo.

En zonas urbanas el agua de suministro debe ser debidamente tratada. Los operadores de las plantas de potabilización de agua deben extremar las medidas de control de las operaciones y el mantenimiento de todos los procesos del tratamiento. Debe asegurarse un contenido mínimo de cloro residual o de otro desinfectante en todas las partes del sistema de distribución de agua.

En zonas rurales donde no hay tratamiento del agua deberá enseñarse a las personas como pueden hacer segura el agua en el hogar ya sea hirviéndola o agregando un producto liberador de cloro. Si el agua es limpia, basta que tenga un hervor para haber eliminado el *V. cholerae*, decimos esto debido a que mucha gente, precisamente la más propensa al cólera, no tiene recursos para combustible, para hervir el agua por 10 minutos. Sin embargo, en los lugares donde se consume agua de río o de acequia, donde la turbidez del agua es mayor, por la presencia de residuos orgánicos e inorgánicos, si debe ser hervida por ese lapso de tiempo.

Adjuntamos la recomendación de la OMS para hacer segura el agua mediante su desinfección por el cloro (17).

#### PREPARAR UNA SOLUCION BASICA DE CLORO

Agregar a un litro de agua, 4 cucharaditas (16g.) de hipoclorito para uso de piscinas o 10 cucharaditas (40g) de polvo blanqueador de ropa.

#### PREPARE AGUA SEGURA:

Colocar primero la solución básica en el recipiente, luego agregar el agua, asegurando así una mezcla adecuada.

<b>CANTIDAD DE SOLUCION BASICA</b>	<b>VOLUMEN DE AGUA</b>
3 Gotas	1 litro
1 cucharadita	30 litros
1 litro	4,550 litros

El agua tratada con cloro debe dejarse reposar 20 a 30 minutos, antes de utilizarla.

NOTA: es importante enfatizar que no deben usarse cantidades mayores a las recomendadas y tener mucho cuidado al dar esta información a la población general. En nuestro medio la lejía (hipoclorito de sodio al 10%) puede usarse como alternativa a la solución básica arriba mencionada.

### A.3. Seguridad de los alimentos.

Dado que los alimentos pueden ser vehículo importante de infección, la educación para la salud deberá resaltar la importancia de lo siguiente:

- Cocinar bien los alimentos, hasta que estén totalmente cocidos.
- Procurar consumir los alimentos mientras aún estén calientes.
- Todos los utensilios usados en el manipuleo de alimentos deben ser lavados detenidamente, secados y protegidos de las moscas.
- Manejar los alimentos de tal modo que se evite su contaminación.
- Lavarse las manos minuciosamente con jabón antes de preparar, tomar los alimentos y luego de haber defecado.
- No comer alimentos crudos o parcialmente cocidos, como el cebiche, ya que no se puede garantizar que no esté contaminado con el *V. cholerae*, ya que se le ha aislado de pescados, choros y fitoplankton de nuestro litoral (2). Siendo el pescado una de las fuentes de proteína más accesible a la mayoría de la población, no debe fomentarse su no consumo, aclarando, reiteradamente que debe ser consumido bien cocido.
- No ingerir comida de venta ambulatoria, es evidente que las medidas higiénicas en estos vendedores es casi nula. Muchos pacientes que acuden a los hospitales y que tienen el diagnóstico de cólera refieren el antecedente de haber comido este tipo de comida. La venta ambulatoria de alimentos es un problema ligado a las condiciones económicas y sociales de los pueblos, por lo que su erradicación no es fácil, por ello debiera orientarse a estos vendedores sobre medidas higiénicas y/o dotar de comedores populares en los que se garantice la higiene en la preparación de alimentos.
- No debe permitirse el riesgo de cultivos con aguas de desecho que no tengan tratamiento suficiente para garantizar la eliminación de *V. cholerae*. Es elevado el riesgo de contraer el cólera al consumir verduras y frutas de tallo corto.

Un hecho que debe resaltarse es que hay un bajo riesgo de transmisión del cólera a través de alimentos que se exportan, debidamente tratados; no debiera correrse ningún riesgo de transmisión de cólera si el tiempo transcurrido desde su embarque hasta que llegan al país importador es de por lo menos 10 días. Como la congelación no elimina el microbio, teóricamente estos productos plantean un riesgo de transmisión cuando se comen crudos o se permite que contaminen otros alimentos (15).

- Si bien es cierto que el rol de las moscas no es gravitante en la propagación del cólera, pueden contaminar los alimentos, siendo necesario la eliminación de ellas. De otro lado la presencia de moscas indica un saneamiento deficiente que favorece la propagación del cólera.

## B. CONTROL DEL PACIENTE DE LOS CONTACTOS Y DEL MEDIO AMBIENTE

### B1. Notificación de casos

La notificación de casos a la autoridad de salud es obligatoria en todo el mundo, de acuerdo con el Reglamento Sanitario Internacional.

### B2. Aislamiento.

No es necesario el aislamiento estricto. Los casos graves deben ser hospitalizados para su tratamiento. Como habitualmente ocurre en las epidemias, las salas de hospitalización están abarrotadas de pacientes, pero si se tienen las precauciones básicas de higiene no hay riesgo para el personal ni para los visitantes. Es fundamental que no falte agua en los establecimientos de salud, por lo imprescindible de su uso en estas circunstancias.

### B3. Desinfección.

Las heces y vómitos así como la cama y los artículos usados por los pacientes deben ser desinfectados como se mencionó anteriormente, igualmente se debe desinfectar los alrededores.

Los cadáveres deben considerarse como focos de infección y consecuentemente tratarlos, su manipulación debe ser hecha por personas debidamente preparadas para tal fin, con protección adecuada, quienes deberán lavarse las manos inmediatamente a la manipulación, además se cambiarán la ropa con frecuencia. Los cadáveres se lavarán con una solución desinfectante y se envolverán con ropa impregnados de una solución antiséptica a base de cloro, ácido fénico o cresol. Los orificios del cadáver deben ser tapados con algodón empapado con desinfectante. Si no se dispone de desinfectantes puede ponerse una capa de cal viva en el ataúd y depositar encima el cadáver. Los lugares donde se depositen los cadáveres deben presentar una superficie uniforme y lisa para poder desinfectarse fácilmente. Durante los funerales debe evitarse en lo posible el contacto con el cadáver.

### B4. Tratamiento de contactos

Se vigilarán los contactos durante 5 días a partir de la última exposición.

La quimioprofilaxis masiva no es útil. Teóricamente ésta es una estrategia atractiva para el control del cólera, sin embargo la experiencia de los últimos 20 años no ha tenido el éxito teórico esperado y entre algunas razones para ello tenemos (15):

- El número de días necesario para organizar la distribución y administración del medicamento y el período del tiempo de espera para el efecto de la quimioprofilaxis sobrepasan el tiempo necesario para que se propaguen la infección;
- El efecto antibiótico persiste sólo por unos cuantos días; es necesario tratar simultáneamente a toda la población de una zona bajo supervisión y luego mantenerla aislada para evitar su reinfección.
- Es sumamente difícil persuadir a un gran número de personas supuestamente infectadas, pero sin síntomas, para que tomen un medicamento.

Otro aspecto que se debe considerar es la aparición de resistencia a antibióticos (16). El tratamiento selectivo para los miembros intradomiciliarios de una familia, puede ser útil; sin embargo, en comunidades afectadas por el cólera El Tor, los casos secundarios suelen ser pocos.

Como regla general, el valor de la quimioprofilaxis selectiva depende de la situación local. Sólo está justificada si la vigilancia demuestra que en promedio, un miembro por familia, en una familia de cinco personas, desarrolla la enfermedad después de producirse el primer caso.

### C. VACUNACION

La inmunización activa con la vacuna, al menos hasta el momento, no tiene utilidad práctica en el control de una epidemia de cólera (12) aunque hay estudios y pruebas con vacunas que son promisorias (13). La infección por el cólera produce una inmunidad bastante efectiva y prolongada hasta 3 años según los trabajos de Levine (9), es razonable que una vacuna por vía oral pueda producir una inmunidad protectora (5,10). Las primeras vacunas se hicieron a partir de vibriones intactos lisados, que se inyectaban por vía parenteral, con esto se podría lograr cierta protección en el mejor de los casos hasta en 90% (17). En estudios realizados al respecto esta inmunidad declinaba con rapidez, de modo que se presentaba al año sólo un efecto residual escaso (6).

Las vacunas con adyuvante de aluminio han incrementado duración y calidad de la protección (7). También se han utilizado fracciones de polisacáridos purificados de los antígenos específicos para los distintos serotipos. Las vacunas de polisacáridos Inaba y las vacunas Inaba monoespecíficas de bacterias intactas, dieron protección contra la infección por *V. cholerae*, biotipo El Tor, serotipo Inaba. Una vacuna monoespecífica Ogawa, no brindó protección contra infección por Inaba.

En otros ensayos hechos en las Filipinas, se confirmó protección importante con una vacuna monovalente de bacterias intactas variedad Inaba, pero si ocurre al revés. La falta de protección contra Inaba ocurre pese al considerable título vibrionocida generado por la vacuna Ogawa, sugiriendo, que el propio título vibrionocida es sólo un correlato accidental de la inmunidad protectora.

El aislamiento de la toxina del cólera, ha hecho posible la preparación de vacunas a partir de toxoides. Se han preparado toxoides sin desactivación, basado en que las sub-

unidades de unión (B), aisladas y purificadas, al combinarse con lipopolisacáridos o células enteras, producirían una respuesta inmune local máxima, al menos teóricamente. Se ha administrado este preparado por vía oral en voluntarios de Suecia, EEUU y Bangladesh, observándose respuestas inmunes a las que aparecen luego de la enfermedad natural (3,4). En pruebas de campo esta vacuna oral ha demostrado protección hasta más de un año.

Conociendo que la mejor protección es producida por la infección, pese a un nivel bajo de anticuerpos circulantes, se vienen realizando estudios para encontrar una cepa de vacuna viva de *Vibrio cholerae*. Lo ideal es que dicha cepa posea todos los factores de patogenicidad, que le permita colonizar el intestino delgado, (motilidad, quimiotaxis por el intestino delgado, mucinasa, factor de adherencia, etc), pero que no produzca una molécula completa de toxina. Sería preferible producir la cadena de unión (B o liviana) de la toxina, ya que no produce diarreas ni lesión, y provocaría la producción de anticuerpos, desarrollando de ese modo una prevención sólida para la unión de la molécula completa de la toxina.

Myron Levine, quien estuvo en el Perú en abril de este año, viene evaluando una vacuna oral, obtenida a partir del *Vibrio cholerae* 01 cepa 569B. En esta cepa, utilizando la técnica recombinante, se le han logrado suprimir los genes que codifican la sub-unidad A de la toxina, quedando con la sub-unidad B, resultando la cepa CVD 103, que da una respuesta satisfactoria antibacteriana y antitoxina, cuando se da en una sola dosis (8,11). En otro reporte de 1990 hecho por Oryz, donde también participa M Levine, indican que la vacuna oral con la cepa CVD 103-HgR (clásico Inaba) es satisfactoria e inmunogénica. En dicho informe se menciona que dosis única de  $5 \times 10^8$  microorganismos viables de la cepa CVD 103-HgR, administrada en un líquido buffer, fue tolerada; 88% de los sujetos que la recibieron elevaron sus títulos vibriocidas contra el serotipo Inaba, mientras que 68% para el serotipo heterólogo Ogawa. En el 76% de sujetos estudiados hubo elevación significativa de los niveles séricos de anti toxina (3).

#### D. VIGILANCIA Y MEDIDAS DE LUCHA

Es importante resaltar la vigilancia como un factor importante en la lucha contra el cólera a nivel nacional e internacional.

#### VIGILANCIA INTERNACIONAL

Para prevenir la propagación internacional del cólera son esenciales, la cooperación y el intercambio de información epidemiológica entre los países, especialmente entre los afectados y los aún no afectados.

Es conocido que el cólera se propaga sobre todo a consecuencia de movimientos incontrolados de población por carreteras, vía área o marítima. Es importante tener en cuenta las migraciones no controladas que se dan por diferentes causas tales como las religiosas, contrabando, etc. En otros casos las guerras contribuyen a la diseminación de la enfermedad, al igual que los conflictos internos que no permiten una vigilancia adecuada.

Es evidente que existen dificultades para la vigilancia del cólera, entre otras razones por lo siguiente:

- Las zonas con malas condiciones sanitarias y más expuestas al cólera, carecen de recursos de laboratorio para un diagnóstico preciso e información pertinente.
- No todos los casos de cólera son típicos y de fácil diagnóstico clínico, sobre todo si el agente es el biotipo El Tor, donde la mayoría de infectados son asintomático o tienen cuadro leve.
- La notificación de casos de cólera a veces no se da oportunamente, por temor a que tenga repercusiones económicas.

Por estas razones, los informes enviados a las organizaciones internacionales OPS/OMS, no son del todo precisas, y aún cuando se trate de calcular la prevalencia utilizando un factor de corrección basado en la relación infecciones /casos agudos, las informaciones de los diferentes países no serían comparables.

Teniendo en cuenta estas observaciones, es importante saber la evidente existencia del cólera y aún no sabiendo la prevalencia se pueden tomar acciones de vigilancia.

Si bien es difícil controlar el ingreso del cólera en un país, en la medida que se esté preparando para la lucha contra la epidemia, la mortalidad y pérdidas económicas serán menores.

La OMS tiene un plan de ayuda de urgencia en casos de epidemia, contando con expertos en diagnóstico de laboratorio, epidemiología, tratamiento, en lapsos cortos de horas o días. Además presta asistencia material y educativa. De otro lado la ayuda externa es importante, la cual debe ser canalizada adecuadamente por los organismos pertinentes.

## VIGILANCIA NACIONAL

La vigilancia continua de los casos de diarrea es la base para la detección temprana, bien sea el cólera una enfermedad recién introducida o endémica.

En los centros de atención de pacientes debe haber un registro diario de los casos de enfermedad diarreica aguda (EDA). Los trabajadores de salud deben estar adiestrados en la detección de cualquier señal de un brote de cólera, que se puede avizorar si hay:

- Incremento en el número diario de pacientes con EDA, particularmente cuando tienen características de “agua de arroz”.
- Diarrea líquida y profusa que conlleva a deshidratación severa con shock y muerte, en personas adultas y en niños mayores de 6 años, sobre todo si esto ocurre en zonas no endémicas.
- De ocurrir lo que se menciona arriba, el trabajador de salud debe notificarlo en el más breve plazo al establecimiento de salud de referencia o al funcionario de salud local. En esta notificación se debe incluir nombres, dirección, edad, sexo y la fecha de inicio de la enfermedad.

Para la vigilancia a nivel nacional, debe aprovecharse al máximo todos los conocimientos y medios existentes para la planificación, ejecución y evaluación de las medidas de control. Debe prepararse al personal para que esté capacitado, tener reservas en cantidades suficientes de material para diagnóstico y tratamiento oportuno, interrumpiendo así la propagación del mal.

#### COMITÉ NACIONAL DE LUCHA CONTRA EL COLERA

Debe estar presidido por el Ministro de Salud y conformado por los directores de epidemiología, salud pública y saneamiento ambiental, abastecimiento y logística, recursos humanos, además de expertos clínicos, microbiólogos, educador sanitario, investigadores. Dado que el cólera no es problema eminentemente médico, debe considerarse en este comité a representantes de otros sectores como Ministerios de Defensa, Interior, Vivienda, Economía. Este comité organizará la lucha y coordinará el empleo de recursos disponibles con fines concretos. De acuerdo a la organización del sector salud, se crearán subcomités por departamento o regiones y a nivel local participarán dentro de ellos sus autoridades, el clero y otras como las ONG que tienen actividad en la zona.

#### ELEMENTOS DE LA ACTIVIDAD DE VIGILANCIA

Cuando un país está expuesto a la introducción del cólera, deben adoptarse las siguientes medidas:

- a. Vigilancia de todas las posibles vías de introducción de la enfermedad en el país (por vía terrestre, aérea y marítima). Se deben dar instrucciones precisas tanto al personal sanitario como al personal de aduanas, sobre notificación de casos, investigaciones y medidas de lucha.
- b. En todas las regiones y localidades se vigilarán y estudiarán los casos sospechosos de EDA severos que causan muerte en los pacientes. En todos los casos de EDA, los exámenes de laboratorio deben incluir aislamiento de *V. cholerae*.

El personal médico debe recibir instrucciones detalladas sobre cólera, especialmente sobre el diagnóstico, tratamiento, epidemiología y control. Igualmente el personal paramédico tendrá información básica sobre el manejo de las excretas y la toma de muestras.

La OMS auspicia cursos de actualización y formación sobre el cólera, para clínicos epidemiólogos, microbiólogos, e ingenieros sanitarios.

- c. A nivel central y regional se organizarán equipos móviles, constituidos por un clínico, un epidemiólogo, enfermera e ingeniero sanitario. Los ministerios de defensa e interior colaborarán en la logística y transporte de personal y materiales. La función de los equipos es la de investigación inmediata de casos o brotes, búsqueda de casos, tratamiento de urgencia e instruir sobre las medidas de lucha. El equipo debe contar con medios para el transporte de muestras y medicamentos para el tratamiento.

- d. Establecer un sistema de comunicación fluida entre los niveles central, intermedio, periférico.

e. Se instalará una red nacional de laboratorios, en las regiones o departamentos, que deben contar con los medios de transporte y cultivo en cantidad necesaria.

f. Para hospitalizar y tratar a los pacientes deben instituirse normas. En el caso del Perú se han constituido las Unidades de Tratamiento del Cólera (UTC), para las que se ha destinado un área en los hospitales, donde se concentran a los pacientes que requieren tratamiento (15).

Debe haber un lugar donde se recepciona al paciente, se da el tratamiento de acuerdo al estado de gravedad que tiene y se deriva a un sector para continuar con la terapia parenteral y/u oral. Los casos que presenten complicaciones por la misma enfermedad con IRA o los que tengan enfermedades subyacentes que se descompensan en el curso del cólera, deben ser vistos con mayor cuidado en otro ambiente.

g. La brusca aparición de las epidemias, plantea un serio problema de abastecimiento de líquidos para rehidratación, SRO y antibiótico. En parte esto es aliviado por la ayuda internacional, sin embargo se ve con frecuencia la falta de agua para la preparación de las SRO, inclusive en hospitales de Lima. En ciudades donde hay industrias o laboratorios que producen en buenas cantidades agua desionizada o destilada exenta de pirógenos, deben apoyar a los centros de atención de pacientes.

Debe garantizar una buena reserva de líquidos para rehidratación parenteral (fundamentalmente solución salina), vías, agujas, sales de rehidratación oral, antibióticos. Como los líquidos de rehidratación endovenosa y antibióticos, se pueden usar aún cuando no hay cólera, no es material perdido si se obtiene en grandes cantidades.

h. Para la vigilancia es importante insistir en la adopción de medidas para el abastecimiento público de agua y el saneamiento, como ya se describió anteriormente.

i. La labor educativa es algo que debe hacerse en forma perseverante, aunada a las otras acciones. La educación sanitaria debe tener en cuenta la cultura y los hábitos de la población y usar todos los medios al alcance para la difusión. De acuerdo a las regiones se hará en los idiomas predominantes en los diferentes grupos de población.

La educación sanitaria tendrá por objetivos:

- Obtener la cooperación de la población para la lucha contra el cólera, haciendo ver que no sólo es un problema del sector salud, sino de todos los sectores y de la población en general.
- Mejorar la higiene personal, sobre todo para la comida y bebida, previniendo la contaminación del agua y los alimentos con heces.

En la labor de educación deben participar todos quienes estén interesados en apoyar la cruzada contra el cólera, teniendo la dirección del sector salud. Considerar al clero, que muchas veces llega a lugares donde las instituciones del Perú oficial no llegan, además organizaciones del mismo pueblo, municipalidades, ONGs, etc. Es importante hacer notar que las organizaciones campesinas, están participando activamente en el cumplimiento de las medidas de lucha contra el cólera.

j. Se debe tener presente que las variaciones climáticas hacen variar el curso de una epidemia. En el caso del Perú, esto ocurre en sus tres regiones naturales. Este comportamiento estacional debe ser seguido de manera especial para de ese modo anticiparse en las medidas a tomar.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Berenson Abram. El control de las enfermedades transmisibles en el hombre. OPS. Publicación científica N° 507. 14ava Edic. 1985. Washington.
2. Carrillo P.C., Diagnóstico microbiológico, en Simposio: La epidemia actual del Cólera. V. Congreso Panamericano de Infectología. Lima – Perú 7-10 abril 1991.
3. Oriz S.J., Levine M., et al Randomized double-blind placebo controlled trial to evaluate the safety and immunogenicity of the live oral cholera vaccine strain CVD-HgR in Swiss adults. *Vaccine* 1990; 8: 577-80.
4. Clemens JD, Harris J. Sack DA, et al. Field Trial of oral vaccines in Bangladesh: results of one year follow-up. *J. Infect Dis* 1988; 158: 60-9.
5. Holmgren J. Svennerholm A M. Cholera and the immune response. In: Hanson LA, Kallos P, Westphal O. eds. *Host Parasitic Relationship in Gram negative Infection*. Basel: S. Karger ; 1973: 106.
6. Joo I Cholera vaccines In: Barua D, Burrows eds *Cholera*. Philadelphia. WB Saunders: 1975; 33-55.
7. Joo I. Aluminium adjuvated vaccines. *Forty-Third Nobel Symposium*; 1979.
8. Kaper J. *Vibrio cholerae* vaccines, *Reviews Inf Dis* 1989; 11: supp13.
9. Levine M. Black R., Clements M., Cisneros L. et al. Duration of Infection derived immunity to cholera. *J. Infect Dis* 1981; 143: 818-20.
10. Levine M. Karper JB., Black RE, et al. Field trial of oral cholera vaccines in Bangladesh: results of one year follow-up *J Infect Dis* 1988; 158: 60-9.
11. Levine M. et al. Safety immunogenicity and efficacy of recombinant live oral cholera vaccines, CVD 103 AND CVD 103 HgR. *Lancet* 1988; 2: 467-70-
12. Mandell G., Douglas G. (H) and Bennett J. *Principles and practice of infectious disease* 3 ed 1990 New York 1728-39.
13. Mosley WH, Woodward WE., Aziz KMA, et al. The 1968-69 cholera vaccine field trial in rural East Pakistan Effectiveness of serological and animal protection test. *J Infect Dis* 1970; 121: S1-S9.
14. OMS. Principios y práctica de la lucha contra el cólera. Cuadernos de Salud Pública N=40. Ginebra 1970.
15. OPS La situación del cólera en las Américas, boletín epidemiológico 1991; 12: 1-24.
16. Watanabe Y. Antibacterial immunity in cholera. In: Barua D, Burrows eds. *Cholera*. Philadelphia. WB Saunders; 1975; 283-306
17. WHO. Programme for Control of Diarrhoeal Disease. Guidelines for cholera control. WHO/CDD/SER/80.4 REV.2.(1991).