

Cólera

SEAS, Carlos¹

¹Médico del Departamento de Enfermedades Transmisibles. Hospital Nacional Cayetano Heredia.

COLERA EPIDEMICO EN AFRICA OCCIDENTAL: EL ROL DE ALIMENTOS DE ALTO RIESGO Y DEL MANEJO DE ALIMENTOS

St. Louis M. Porter J. Helal A. y Col.
American Journal of Epidemiology 1990; 131: 719-28.

Presentan los resultados de dos estudios que identifican factores de riesgo para adquirir cólera, durante una epidemia en Guinea en 1986. En la capital del país, el ingerir salsa de maní pero no de tomate, fue el único factor de riesgo; la naturaleza alcalina de esta salsa promovía el crecimiento de *Vibrio cholerae* 01, no así la acidez de la salsa de tomate. El lavado de manos con jabón, antes de los alimentos, confirió protección, sugiriendo que personas asintomáticas pero infectadas con cólera contaminan las salsas dejadas al medio ambiente. Otro estudio, realizado en pacientes que adquirieron cólera durante un funeral, la ingesta de arroz guardado, no recalentado, fue el factor de riesgo para enfermar. Los resultados sugieren que en esta epidemia muchos casos están asociados con ingesta de alimentos cocidos, que posteriormente se contaminan dentro de la casa, al dejarlos al medio ambiente favoreciendo la multiplicación de bacterias. Esfuerzos futuros deben estar orientados a la identificación de alimentos de alto riesgo y al cambio en el comportamiento en relación con costumbres en el manejo de alimentos

LACTANCIA MATERNA Y RIESGO DE COLERA SEVERO EN NIÑOS DE BANGLADESH RURAL

Clemens J. Sack D. Harris J. Et. Al.
American Journal of Epidemiology 1990; 131: 400-11.

Se examina la asociación entre lactancia materna y riesgo de cólera severo en Bangladesh, zona altamente endémica de cólera. Entre 1985 y 1986 durante un ensayo de vacuna oral para cólera se realizó un estudio caso-control con niños menores de 36 meses. Durante ese período 116 casos y 464 controles fueron evaluados observándose una reducción del 70% en la adquisición del cólera entre niños lactados ($p < 0.001$) y para aquellos con lactancia exclusiva la protección fue de 100%. Esta asociación entre lactancia y reducción en el riesgo de adquirir cólera se tornó menos pronunciada con la edad pero aún es evidente hasta los 30 meses de edad. Los datos proporcionan una base biológica para explicar esta relación inversa entre lactancia y cólera severo, que incluirían las propiedades inmunes de la leche materna. Un aumento significativo del efecto protector de la lactancia de madres vacunadas no fue detectado pero estudios posteriores son necesarios. Los resultados indican que la lactancia materna reduce sustancialmente el riesgo de cólera grave y plantea la posibilidad que vacunar a madres podría conferir mayor protección en zonas endémicas.

EPIDEMIOLOGIA PRACTICA DE CAMPO PARA INVESTIGAR UNA EPIDEMIA DE COLERA EN MALAWI, 1988

Moren A. Estefanaggy S. Antona D. Et Al.
Journal of Tropical Medicine and Hygiene 1991; 94 1-7

Con la finalidad de identificar factores de riesgo para adquirir el cólera, entre refugiados en Malawi desde el 15 de marzo al 17 de mayo de 1988; los autores realizaron estudios epidemiológicos prospectivos. La tasa de ataque fue de 2.6%, la tasa de mortalidad fue de 3.3%; la epidemia se inició cerca de un mercado y se diseminó a partir de ese sitio a todo el campo.

El estudio caso-control, identificó que los casos reportados, en su mayoría utilizaban agua de un pozo superficial y mantenían contacto con el mercado. Ningún alimento fue implicado.

Las recomendaciones incluyen: identificación y tratamiento temprano de los casos, el cierre temporal del mercado, la profilaxis con tetraciclina a los contactos de los casos y la potabilización del agua a utilizar.

EPIDEMIA DE COLERA NOSOCOMIAL EN UN HOSPITAL DE 755 CAMAS

Swaddiwudhipong W. Y Kunasol P.
Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 1989; 83: 279-81.

En 1984 se presentó en Tailandia una epidemia nosocomial por *Vibrio cholerae* 01 Inaba El Tor, que afectó 11 pacientes.

A diferencia de otras epidemias nosocomiales con altas tasas de ataque y mortalidad, ésta se caracterizó por afectar un reducido número de enfermos y además por presentar cuadros leves sin mortalidad. El estudio caso-control mostró que los pacientes alimentados mediante sonda nasogástrica y aquellos que recibían antiácidos, fueron los que se afectaron más frecuentemente entre los casos que entre los controles.

No se presentaron más casos con el uso de las siguientes medidas: aislamiento estricto de los casos, manejo sanitario de los líquidos para la alimentación por sonda nasogástrica, mejoría sanitaria en la cocina, cloración del agua y educación a todo el personal del hospital.

Los autores sospechan de la existencia de una fuente con un reducido número de bacterias, la misma que no fue identificada, que contaminó los líquidos para la alimentación y permitió la transmisión de la enfermedad.

PERSISTENCIA A LARGO PLAZO DE VIBRIO CHOLERAEE 01 TOXIGENICO EN LA CUBIERTA MUCILAGINOSA DEL ALGA AZUL VERDE ANABAENA VARIABLES.

Islam S. Drasar B. y Bradley D.

Journal of Tropical Medicine and Hygiene 1990; 93: 133-9.

Durante epidemias de cólera la bacteria puede ser fácilmente aislada del ambiente, pero en el período interepidémico no ha sido encontrada. La hipótesis de un reservorio ambiental es la más lógica para explicar la endemicidad de la enfermedad en muchos lugares del mundo.

Los autores de este estudio demuestran, usando microscopía por contraste de fases y fluorescencia, la persistencia de *Vibrio cholerae* 01 en la cubierta mucilaginosa del alga *Anabaena variabilis* hasta por 15 meses luego de su inoculación, no siendo cultivable en gran parte de este período.

Tal simbiosis entre bacterias y algas, no extraña para otras especies, puede explicar la persistencia de la enfermedad en lugares endémicos del mundo.

DETECCION DE VIBRIO 01 EN AMBIENTE ACUATICO POR ANTICUERPOS MONOCLONALES FLUORESCENTES Y CULTIVOS

Huq A. Colwell R. Rahman R. Et Al

Applied and Environmental Microbiology 1990; 56: 2370 – 3

Estudios destinados a evaluar el rol de factores ambientales en la persistencia de cólera en regiones endémicas pueden desarrollarse gracias a diferentes técnicas para aislar la bacteria. En Bangladesh entre 1987 y 1990 se usó anticuerpos monoclonales fluorescentes (FA) comparando con cultivos standard (CM) en muestras de plankton obtenidas de lagos y ríos.

De un total de 876 muestras, la bacteria fue aislada por FA en 64% y sólo 0.3% por CM. Un día después de la presentación de un caso, sobre 93 muestras el 78.5% fueron positivas por FA y sólo 3.2% por CM. En contraste, muestras tomadas de sitios control, sin aparición de casos, sobre 93, 54.8% fueron positivas por FA y ninguna por CM. *Vibrio cholerae* 01 está presente en los ríos y lagos estudiados durante todo el año en un estado no cultivable pero si detectable por FA. El desarrollo de técnicas mejores para detectar la sobrevivencia ambiental del agente *Vibrio cholerae* 01 en el período interepidémico ayudará en el futuro cercano a evitar la endemicidad en países afectados.

EXPERIENCIA CON ELISA-TOXINA EN UNA EPIDEMIA DE COLERA

Ramamurthy T. Pal A. Nair G. Et Al.

The Lancet 1990; 336: 375-6.

En este trabajo se reporta la experiencia con un nuevo método para la detección en muestras de heces de la toxina de *Vibrio cholerae* 01 usando ELISA.

Entre el 5 y 8 de julio de 1990 se declaró una epidemia de diarrea secretora, que afectó a cinco personas y hubo dos fallecidos, en un barco que cubría la ruta entre Calcuta y Port Blair.

Las muestras de heces tomadas fueron cultivadas con técnicas standard en el Instituto Nacional del Cólera y Enfermedades Entéricas de la India (NICED) no obteniéndose patógeno alguno; todos los pacientes habían recibido dosis de tetraciclina oral antes de

tomar las muestras. El ensayo con ELISA mostró positividad en todos los especímenes con un nivel de detección de 6 pg/ml.

En la historia de Niced y probablemente del mundo, es la primera vez que una epidemia se confirma sin aislar el *Vibrio* abriendo el horizonte para nuevas técnicas en el diagnóstico de epidemias problema.

DIAGNOSTICO RAPIDO DE LABORATORIO EN CAMPO PARA COLERA

Shaffer N. Silva Dos Santos E. Andreason P. Y Farmer J. Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 1989; 83: 119-20.

Durante una epidemia de cólera en Guinea, en 1987, se evaluó una técnica de aglutinación en slide que utiliza partículas de látex cubiertas con anticuerpos monoclonales dirigidos a un antígeno en la pared celular del *Vibrio cholerae* 01 que reaccionan fuertemente contra serotipos Inaba-Ogawa e Hikojima.

La cepa epidémica fue Ogawa-El Tor y la sensibilidad de la técnica comparada con cultivos fue de 63% con 88% de especialidad. La sensibilidad puede ser mejorada, si en vez de tomar los hisopados rectales, se utiliza el material líquido directamente emitido por el paciente o incubando el material obtenido por el hisopo en agua peptonada.

La experiencia preliminar sugiere que esta metodología, puede ser un avance significativo en el diagnóstico rápido del cólera, en el campo, y es aplicable en países con escasos recursos económicos, con una pobre infraestructura de laboratorio, como es el caso de los países en desarrollo, y es útil en la detección temprana de epidemias.

ENSAYO RANDOMISADO DOBLE-CIEGO DE DOSIS UNICA DE DOXICILINA PARA TRATAR COLERA EN ADULTOS

Alam A. Alam N. Ahmed T. y Sack D. British Medical Journal 1990; 300: 1619-21

Se evaluaron prospectivamente, los pacientes con cólera severo mayores de 15 años en Bangladesh, los que fueron hidratados por vía parenteral y divididos en tres grupos: a) tetraciclina 500 mgr cada 6 horas por dos días, b) doxiciclina 300 mgr en dosis única y c) doxiciclina 200 mgr en dosis única. El tratamiento con 300 mgr de doxiciclina a dosis única, fue tan efectivo clínicamente como el régimen standard de tetraciclina; la dosis única de doxiciclina 200 mgr fue menos efectiva.

Pese a la ventaja que significa administrar doxiciclina, a dosis única por la mayor aceptabilidad y menor costo, la desventaja está en que existe una mayor excreción de *Vibrios* en el tiempo, que cuando los pacientes son tratados con tetraciclina, hecho que puede tener implicancias epidemiológicas.

El tratamiento con dosis única de doxiciclina es menos costoso, más fácil de administrar e igualmente efectivo en el standard, sin embargo su uso en niños requiere evaluación.

ENSAYO DOBLE-CIEGO, RANDOMIZADO CONTROLADO DE NORFLOXACINA PARA COLERA

Bhattacharya S. Bhattacharya M. Dutta P. y Col. Antimicrobial Agents And Chemotherapy 1990;34: 939-40.

Pacientes adultos varones mayores de 18 años, con cólera severo, fueron incluidos en un estudio doble ciego randomizado, siendo asignados a 3 grupos: a) Norfloxacin 400 mgr. , dos veces por día, b) TMP/SMX 160/800 dos veces por día y c) placebo; el ensayo se realizó en Calcuta-India.

El grupo de los pacientes que recibieron norfloxacin, tuvo en forma estadísticamente significativa un menor volumen de heces, con menor requerimiento de hidratación endovenosa y una duración reducida de las diarreas ($p < 0.05$); comparándolos con los que recibieron TMP/SMX o placebo; no se encontró diferencias entre estos dos últimos grupos de pacientes.

No se registraron efectos adversos con norfloxacin. La cepa de *Vibrio cholerae* 01 fue resistente a TMP/SMX.

En zonas con resistencia a tetraciclina, norfloxacin puede ser usada como alternativa.

ENSAYO COMPARATIVO DE ERITROMICINA Y CONTRIMOXAZOLE EN EL TRATAMIENTO DE VIBRIO CHOLERA 01 RESISTENCIA A TETRACICLINA

Burans J. Podgore J. Mansour M. y Col
Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 1989; 33: 836-8.

La eficacia de dos antibióticos, eritromicina y cotrimoxazole fue evaluada en Somalia donde los serotipos de *Vibrio cholerae* 01 son resistentes a tetraciclinas y recientemente a cotrimoxazole. Recibieron eritromicina-cotrimoxazol o placebo dos veces por día, 47 pacientes con diagnóstico clínico de cólera. Con los dos antibióticos hubo un descenso notable en el número de bacterias por gramo de heces a las 36 horas de la administración (5.2×10^8 a 0) mientras que persistieron en los controles; éste descenso estuvo correlacionado con mejoría clínica.

Los resultados sugieren que ambos antibióticos pueden usarse en regiones con resistencia a tetraciclinas.

TRATAMIENTO DE COLERA CON DOSIS UNICA DE FURAZOLIDONA O TETRACICLINA EN UN ENSAYO DOBLE-CIEGO.

Rabbani J. Islam M. Butler Th. y Col. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1989; 33: 1447-50

Tratamientos con dosis únicas minimizan el costo y aseguran el cumplimiento del mismo por parte de los pacientes; con esas ventajas en mente los autores avalúan dosis única de tetraciclina (1gr) y furozolidona (400 mgr) en un ensayo doble-cego, randomizado controlado, con adultos mayores de 15 años en Bangladesh.

El volumen total de heces con tetraciclina ($10.5^+ 8.6$) fue significativamente menor ($p < 0.01$) que con furazolidona ($20.9^+ 15.9$) y placebo ($19.1^+ 10.5$ lts), la duración de

diarrea y los requerimientos de líquidos endovenosos fueron menores con tetraciclina que con furazolidona y placebo ($p < 0.05$).

A las 48 horas el porcentaje de cultivos negativos en heces fue mayor con tetraciclina (63%) que con furazolidona y placebo (4%) ($p < 0.001$). Con tetraciclina, sin embargo, hubo mayor incidencia de recaídas bacteriológicas sin manifestaciones clínicas. No hubo diferencia en ningún parámetro clínico ni de laboratorio entre furazolidona y placebo.

Los resultados indican que el tratamiento con un gramo de tetraciclina es efectivo pero se presentan recaídas bacteriológicas, sugiriendo que no elimina la bacteria del intestino como ocurre con tratamientos standard. Furazolidona a estas dosis únicas.

ENSAYO DE CAMPO DE UNA VACUNA ORAL CONTRA EL COLERA EN BANGLADESH: RESULTADOS DE TRES AÑOS DE SEGUIMIENTO

Clemens J. Sack D. Harris J. y Col. *The Lancet* 1990; 335: 270-3.

En 1985, el Centro Internacional para Investigación de Enfermedades Diarreicas de Bangladesh y la Organización Mundial de la Salud iniciaron un estudio a gran escala para evaluar la eficacia de 2 vacunas orales; ambas usaban *Vibrio cholerae* 01 serotipos Ogawa-Inaba y biotipos Clásico y El Tor inactivados con calor o formalina, adicionando a una sub-unidad B (BS-WC) y a otra no (WC). El trabajo muestra los resultados del ensayo Doble-Ciego contra placebo (Cepa *E. coli* K12) y seguimiento a tres años. Se seleccionaron niños entre 2 y 15 años y mujeres mayores de 15 años. La eficacia protectora (PE) de 3 dosis separadas 6 semanas fue similar entre los receptores de BS-WC (50%) y WC (52%) al cabo de tres años. PE fue significativamente más baja en niños entre 2 y 5 años (26% para BS-WC, 23% para WC) que para mayores de 5 años, (63% para BS-WC, 68% para WC). La PE a los 6 meses para menores de 5 años fue similar que para mayores de 5 años, pero rápidamente declinó después de ese tiempo y no fue evidente al 3er año de seguimiento; en contraste los mayores de 5 años tuvieron PE de 40% con BS-WC y 62% con WC al cabo de tres años. PE fue similar contra cólera severo y no severo pero mayor contra Clásico (58% para BS-WC, 60% para WC) que contra El Tor (39 y 40% respectivamente), dos dosis fueron igualmente efectivas que tres.

Es necesario en el futuro: mejorar los niveles de proteicos, particularmente en menores de 5 años, especialmente a largo plazo considerando dosis de refuerzo e incluir formulaciones más balanceadas en el contenido de organismos Clásico y El Tor.

SEGURIDAD, INMUNOGENICIDAD Y EFICACIA CONTRA UNA EXPOSICIÓN A COLERA EN HUMANOS DE UNA VACUNA HÍBRIDA TIFOIDEA-COLERA DERIVADA DE SALMONELLA TYPHY TY2LA

Tacket C. Forrest B. Morona R. y Col. *Infection and Immunity* 1990; 58: 1620-7

Una vacuna oral que consta de una cepa atenuada de *Salmonella typhi* Ty2la portando material genético que codifica el antígeno 0 de *Vibrio cholerae* Inaba fue evaluada para seguridad, inmunogenicidad y eficacia. Catorce adultos ingirieron 3 dosis de 10 organismos viables y 1 mes después 8 vacunados y 13 controles fueron expuestos a 10

organismos patógenos Inaba-El Tor. Sólo el 14% tuvieron aumentos en IgA o IgG sérica y 36% aumentaron 4 veces el título de anticuerpos vibrocidas. La eficacia protectora contra la exposición a organismos patógenos fue solo de 25%, sin embargo la vacuna redujo la severidad de enfermedad ($p < 0.05$) y disminuyó la excreción de vibrios ($p < 0.05$). Pese a resultados poco alentadores en eficacia, el estudio demuestra la importancia de generar anticuerpos contra antígenos O de *Vibrio cholerae* por la vacuna híbrida en la reducción de la enfermedad clínica sin producir efectos adversos.

VACUNAS MODERNAS – INFECCIONES ENTERICAS

Levine M. *The Lancet* 1990; 335: 958-61

Mientras que un número sustancial de agentes producen diarrea, un número reducido de bacterias, protozoarios y virus motivan el mayor porcentaje de agentes a nivel mundial involucrados en la génesis de diarrea como problema de salud. Si existieran vacunas prácticas, seguras y efectivas contra esos patógenos el enorme problema que generan podría ser reducido.

El autor revisa en este artículo el estado actual y las perspectivas futuras en vacunas contra: Tifoidea, Rotavirus, Shigella, Cólera y ETEC.

Específicamente en relación a cólera discute los dos tipos de vacuna probados en la actualidad: 1) Vacunas orales inactivadas, BS-WC y WC que confieren 50% de eficacia protectora a 3 años con poca protección a niños y requiriendo varias dosis. 2) Vacunas orales vivas; la vacuna híbrida *Salmonella typhi* Ty21a que porta antígeno O de *Vibrio cholerae* 01 Inaba con protección de 25% y reducción en severidad clínica, así como la vacuna CVD 103 ó CVD 103 HgR A B que en ensayos iniciales demuestra buena respuesta vibrocida y antitoxina. Mayores estudios aún son necesarios. Las desventajas de vacunas inactivadas pueden quizás ser vencidas por las nuevas vacunas vivas; al momento sin embargo sólo las primeras están disponibles para el control de cólera en zonas endémicas.

EVALUACION PRELIMINAR DE LA SEGURIDAD E INMUNOGENICIDAD DE UNA VACUNA ORAL CVD 103-HgR EN ADULTOS TAILANDESES SANOS

Migranesa S. Pitisuttiham P. Prayuragong B. y Col. *Infection and Immunity* 1989; 57: 3261-4.

En un ensayo doble-ciego contra placebo dirigido a evaluar seguridad e inmunogenicidad, una dosis (5 a 10 organismos) de la vacuna recombinante CVD 103HgR de *Vibrio cholerae* 01 Inaba Clásico A B atenuada viva fue ensayada en 24 voluntarios Tailandeses. No se registraron efectos adversos.

Se consiguió 92% de respuesta con anticuerpos vibrocidas al serotipo homólogo y al heterólogo Ogawa. De 12 vacunados 9 tuvieron títulos crecientes significativos contra la toxina no observándose esta respuesta en los controles. La excreción de la cepa vacuna fue baja y menor que la reportada para CVD 103.

El entusiasmo generado por estudios iniciales de ésta tercera generación de vacunas atenuadas espera estudios grandes en comunidad para su uso posterior.