

*El cólera:  
Líquidos, Electrolitos Antibióticos*

*Seudónimo: El Angel del Señor*

*Autores:*

*Dr. Luis Adolfo Quiroz Cerna*

*Dr. Samuel Uzquiano Garnique*

*2º Premio Nivel C*

*Hospital I El Porvenir  
Trujillo*

## *El cólera: Líquidos, Electrolitos Antibióticos*

### **Summary**

The cholera: Liquids, Electrolytics, Antibiotics.

Sixty Two the moderate Cholera o ponderous cholera events was studied prospectly, was excluyed the slight (S. D. D) (Sharp Diarrheicc Disease) during the period of August 1991 to March 1992, the group of people the 30 to 40 years old was more affected with 27.41%, the masculine sex affected represent the 56.45% and the femenine 43.54%,

The 85.48% of the events show moderate deshydratation, the 11.29% are high events and 3.22% showed shock checked with administration intravenous of 18 to 23 lts and supply oral way.

The critical time of treatment for avoid or fight the Shock is of 12 to 14 hours constant administration intravenous of liquid.

The principal clinical characteristic are the ache gemellus anda ache thigh both of them are provoking by levels of potassium in blood.

The mortalite is null with oportune and adecuate medical treatment.

The tetracyclines are used in adult and trimetroprim-sul famethoxazole is used in children when they permit oral way.

The new methodology of diagnostic go the detection of one of the products of the exotoxic of the bacterium related with process inmuno-chemical and not bacteriological chemical o in blood as nowadays is utilize.

### **Resumen**

#### **El cólera: Líquidos, electrólitos, antibióticos**

Se estudiaron prospectivamente 62 casos de cólera moderada o grave, excluyéndose las E.D.A. (Enfermedad Diarreica Aguda) leves, durante el período de Agosto de 1991 a Marzo de 1992, el grupo etáreo más afectado es el de 30 a 30 años de edad con 27.41%, el sexo masculino afectado representa el 56.45% y el femenino 43.54%.

El 85.48% de los casos presentan deshidratación moderada, el

11.29% son casos severos y el 3.22% presentaron Shock o choque pudiendo controlarse con administración parenteral de 18 a 23 litros y suplemento por vía oral.

El tiempo crítico de tratamiento para prevenir o combatir el choque es de 12 a 14 horas de administración continua de líquidos parenterales.

El signo clínico más característicos es el dolor en los gemelos y muslos ocasionados por la hipokalemia la mortalidad es nula 00% con tratamiento médico oportuno y adecuado.

Se utiliza como complemento del tratamiento cuando ya toleran vía oral en adultos tetraciclina y para menores trimetoprim y sulfametoxazol.

La nueva metodología de diagnóstico va orientado a la detección de uno de los productos de la exotoxina de la bacteria relacionada con procedimiento inmuno-químico y no bacteriológico, químico o serológico como actualmente se utiliza.

Palabras Claves: El Cólera: Tratamiento.

### **Introducción**

Se conoce con el nombre de COLERA a la enfermedad diarreica más severa que se conoce y se produce por una dosis infectante de 100 vibriones en las comidas, que se localizan en el intestino delgado.

El cólera en el Perú hasta la actualidad, es causada por el vibrión Cólera de Biotipo el Tor, serotipo Inaba, gram negativo muy móvil debido a su flagelo, muere a PH de 5.5 y no invade ni daña la mucosa, la bacteria produce una enterotoxina (toxina colérica) responsable de la E.D.A. (enfermedad diarreica aguda) (5,6,7,9,10,13,22,26).

Patogénicamente se considera ingerida una dosis infectante que sobreviven el paso a través del estómago, colonizan y se multiplican en el intestino delgado y se libera la enterotoxina que causa la diarrea de tipo secretoria.

Esta ENTEROTOXINA tiene 2 (dos) sub-unidades A y B.

La sub-unidad B se une irreversiblemente a su receptor el gangliosido GM<sub>1</sub> en el borde vellosos de las células epiteliales del intestino delgado. Esto auxilia la penetración de la sub-unidad A en las células epiteliales, que causa activación de la adenilato ciclasa y aumenta el AMPc al igual que la hipersecreción de agua y cloruros hacia la luz intestinal e inhibición de la absorción de sodio.

Clínicamente la duración de la enfermedad es de 1 a 12 días en promedio de 5 días, siendo sus manifestaciones de diarrea líquida profusa de inicio brusco, rápido, asociado a vómitos, calambres abdominales y gemelares dolorosos (dados por la hipokalemia) al disminuir la concentración de potasio, el potencial de reposo declina volviendo más excitable a los eventos eléctricos en el músculo esquelético, hay debilidad muscular, parálisis arreflexica, insuficiencia respiratoria, distensión abdominal, tetania, arritmias, paro en diástole, caída del segmento ST, depresión de la onda T y aumento de la onda U.A nivel renal puede llegar a nefropatía hipopotasémica y a nivel abdominal a ileo-paralítico. En los casos graves hay signos de acidosis metabólica como hiperventi-

lación, respiración de kussmaul, no hay fiebre, ocasionalmente febrículas, las heces son isotónicas con el plasma pero tienen concentraciones de  $\text{HCO}_3^-$  y K que rebasan las de aquel, la hipokalemia y la acidosis metabólica (debido mayormente a la secreción ileal de  $\text{HCO}_3^-$ ) complica el cólera.

En la serología (ELISA) hay elevación significativa de títulos de anticuerpos, antitóxicos: Niveles de IgG 4 (Cuatro) veces mayor que un control negativo, los aglutinantes o vibriocidas título mayor de 1: 1280, el cultivo es un medio TCBS, colonias amarillentas opacas en 18 horas.

La enterotoxina colérica altera la fisiología del intestino delgado más no la del colon, por lo tanto ante un elevado volumen del líquido isotónico absorbe en gran cantidad Cl en intercambio por el  $\text{HCO}_3^-$  y Na por el K a través de un mecanismo activo de ATPASA y por difusión pasiva a través de la vía paracelular.

Ante una depleción del L.E.C. se crea un gradiente químico que facilita el movimiento de K y agua del L.I.C. al L.E.C. lo mismo ocurre con el  $\text{HCO}_3^-$  que al disminuir su concentración se produce una acidosis.

Luego el K que se dirige al L.E.C. se pierde tanto por vía renal como intestinal. La depleción de K provoca la entrada anormal de  $\text{H}^+$  y  $\text{Na}^+$  al L.I.C. La acidosis ya instalada se va acentuando por que los procesos fermentativos causados por las bacterias enteropatógenas en la luz intestinal pueden conducir a una mayor absorción de iones H. Por lo tanto la mala perfusión de los tejidos causada por la disminución de la circulación provoca un aumento del metabolismo anaerobio produciendo ácido láctico que se descarga en el L.E.C. Todos estos eventos podrían ser compensados por el pulmón a través de la hiperventilación y por el riñón a través de la excreción de radicales ácidos por la orina y conservación de base  $\text{HCO}_3^-$ . Sin embargo la disminución de la circulación afecta el flujo sanguíneo del riñón, dificultándose la excreción de iones H. Por lo tanto la acidosis se acrecienta. En este momento cuando el pulmón trata de compensar la acidosis eliminando  $\text{CO}_2$  para mantener el pH dentro de los límites normales, se elimina mayor cantidad de agua en el aire expirado causando mayor deshidratación. En estas condiciones los vómitos pueden persistir como un nuevo mecanismo compensador al tratar de eliminar iones  $\text{H}^+$ . Sin embargo se crea un círculo vicioso en que el vómito contribuye a causar deshidratación, que agrava la hipoperfusión renal con incremento de acidosis 7, 10, 13, 14, 17, 19, 23, 24.

No se produce fiebre por que el vibrio cholerae que ha colonizado el intestino delgado no invade al enterocito, por lo tanto no hay producción de interleucina 1, tampoco estimulación del área pre-óptica del HIPOTALAMO responsable de la pirosis.

Los ruidos hidroáereos son producto de la elevada actividad del aparato intestinal como respuesta a la enterotoxina colérica, con ello este mecanismo de defensa busca eliminar rápidamente el contenido luminal con elevadas concentraciones de vibrión, normalmente en las deposiciones diarreicas coléricas No se elimina sangre por no haber daño tisular intestinal, la presencia de trazas de mucosa se debe a la descamación epitelial y a la elevada actividad del aparato intestinal, por lo tanto la ausencia de moco nos podría indicar la disminución de la acti-

vidad intestinal y por lo tanto el inicio de la recuperación.

La morbi-mortalidad elevada ha motivado la elaboración del presente trabajo mediante el cual se pretende conocer. Cual es el tratamiento (correcto) adecuado del cólera en el Hospital de Apoyo I el Porvenir -Río Seco de Trujillo y algunos otros aspectos que son de gran importancia en esta patología.

En el presente trabajo prospectivo se pretende alcanzar los siguientes objetivos:

- 1.- ¿Cuál es la valoración cualitativa y cuantitativa de los líquidos y electrolitos administrados, en casos de Cólera?
- 2.- ¿Cuál es el TIEMPO crítico de permanencia en un hospital en los casos de cólera?
- 3.- ¿Qué antibióticos se administraron en estos casos?
- 4.- ¿Qué tipo de alteraciones METABOLICAS ocurren en el Cólera?
- 5.- ¿Cuál es la edad más frecuente de ocurrencia de Cólera?

### **Pacientes y métodos**

Los pacientes para el presente trabajo fueron elegidos entre aquellos que llegaron a la U.T.C. (Unidad de Tratamiento de Cólera) y recibieron atención médica previa observación mínima de cuatro a seis horas y diagnóstico de E.D.A. y de esta forma poder descartar las de otra etiología diferente a Cóleras leves ya que las cóleras moderadas o severas poseen signos clínicos bien definidos.

Dicho trabajo comprende desde el 29 de agosto de 1991 al 1º de marzo de 1992 en el Hospital de Apoyo I El Porvenir-Río Seco de Trujillo.

Para el estudio de las muestras se utiliza el Laboratorio del Hospital de Apoyo I El Porvenir y el Laboratorio del Hospital Víctor Lazarte Echeagaray del Seguro Social.

Procedimiento para SELECCION de muestra (HECES):

A) Después de la observación somática mínima de 4 a 6 (cuatro a seis) horas en E.D.A. e instalada la R.H.O., con su hoja de balance hídrico estricto se observa las características de las deposiciones que en caso de cólera serán blanquecinas como "lavados de arroz".

B) Obtención "IN VIVO" de *Vibrio cholerae*.

Se toman pequeños volúmenes de heces líquidas blanquecinas (0.5cc) y gota a gota se colocan en porta objetos y microscópicamente se busca hasta observar el movimiento flagelar del vibrón *Cholerae*.

C) Posteriormente las heces seleccionadas son colocadas en solución peptonada y se transfiere para el coprocultivo en agar tiosulfato citrato, sales biliares y sacarosa y obtener las colonias características, en la utilización de agar sangre se obtiene la acción de hemodigestión del vibrón de Tor que produce su hemolisina soluble. Para la obtención de este paso se requiere esperar de 6 (seis) a 24 (veinticuatro) horas y obtener la confirmación bacteriológica definitiva.

Realizados y confirmados los pasos A y B del procedimiento descrito se instala el tratamiento médico requerido para cada caso, en las primera 6 (seis) horas de iniciado el proceso patológico para evitar en los casos moderados o severas la hipovolemia, la acidosis metabólica no compensada y la uremia con necrosis tubular aguda.

En la hoja de balance hídrico estricto se anotan los volúmenes CUANTIFICADOS de las deposiciones, los vómitos y orina como datos mayores quedando como datos menores, el agua metabólica y las pérdidas insensibles en una unidad de tiempo determinada.

Después de las 12 primeras horas de tratamiento y cuando se administra antibióticos (en adultos) Tetraciclinas puede observarse que los volúmenes de heces siguen siendo iguales variando solamente en su color de blanquecinas se transforman en amarillentas.

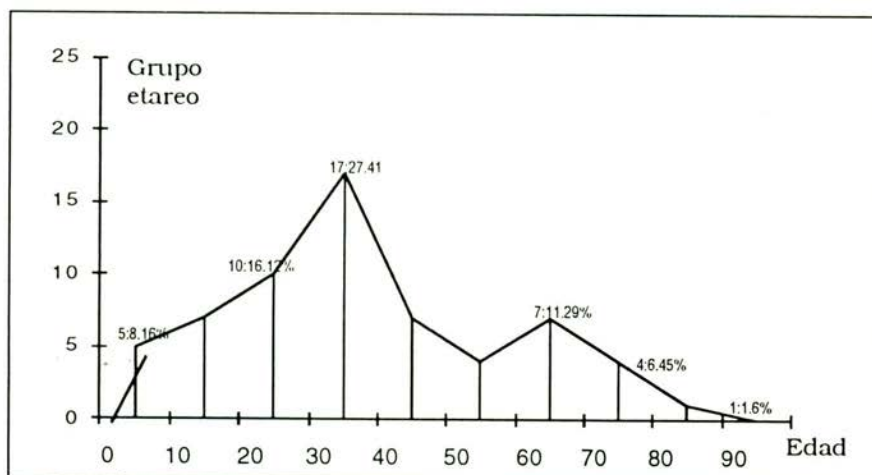
Los datos obtenidos fueron vaciados en tablas y graficados sometiéndose a evaluación estadística.

**TABLA N° 1**  
**Instituto Peruano de Seguridad Social**  
**El cólera: Líquidos electrolitos, antibióticos**  
**Agosto de 1991 - marzo de 1992**

GRUPO ETAREO		
Edad	Nº de casos	Porcentaje
0 - 10	5	8.06
11 - 20	7	11.29
21 - 30	0	16.12
31 - 40	17	27.41
41 - 50	7	11.29
51 - 60	4	6.45
61 - 70	7	11.29
71 - 80	4	6.45
81 - 90	1	1.61
TOTAL	62	99.97%

Fuente: Hospital Apoyo I "El Porvenir (Trujillo)" - Oficina de Estadística

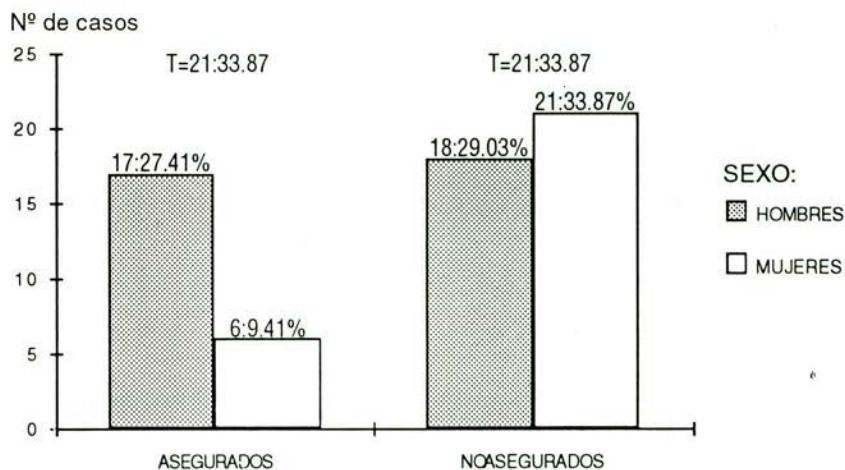
**GRUPO ETAREO**



**TABLA N° 2**  
**Instituto Peruano de Seguridad Social**  
**El cólera: Líquidos electrolíticos, antibióticos**  
**Agosto 1991 - marzo de 1992**

Sexo	N° de Casos y Porcentaje				Total	
	Asegurado		No-Asegurado			
Masculino	17	27.41%	18	29.03%	35	56.45%
Femenino	6	9.67%	21	21.33%	27	43.54%
Total	23	37.00%	39	62.9%	62	99.99%

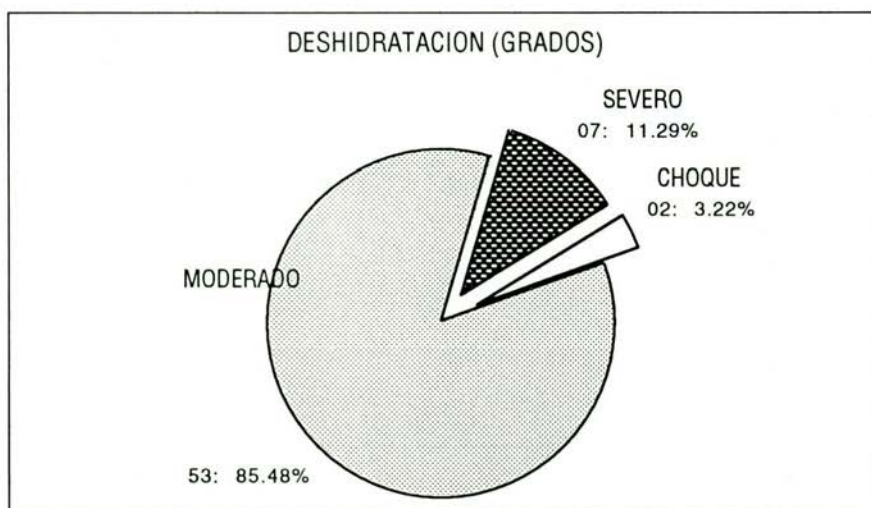
Fuente : - Hospital Apoyo "El Porvenir" (Trujillo)  
 - Oficina de Estadísticas



**TABLA N° 3**  
**Instituto Peruano de Seguridad Social**  
**El Cólera: Líquidos, electrolitos, antibióticos**  
**Agosto de 1991 - marzo de 1992**

Grado	Deshidratación	
	Nº de Casos	Porcentaje
Leve	Se descarta	
Moderado	53	85.48
Severo	7	11.29
Choque	2	3.22
Total	62	99.99

Fuente : - Hospital de Apoyo I "El Porvenir" (Trujillo)  
 - Oficina de Estadística





**TABLA N° 4**  
**Instituto Peruano de Seguridad Social**  
**El Cólera: Líquidos, electrolitos, antibióticos**

Tiempo crítico	
Grado de Deshidratación	Horas de riesgo de vida del paciente
10%	12
15%	13
Mayor 15%	14

Fuente : - Hospital de Apoyo I "El Porvenir" (Trujillo)  
 - Oficina de Estadística

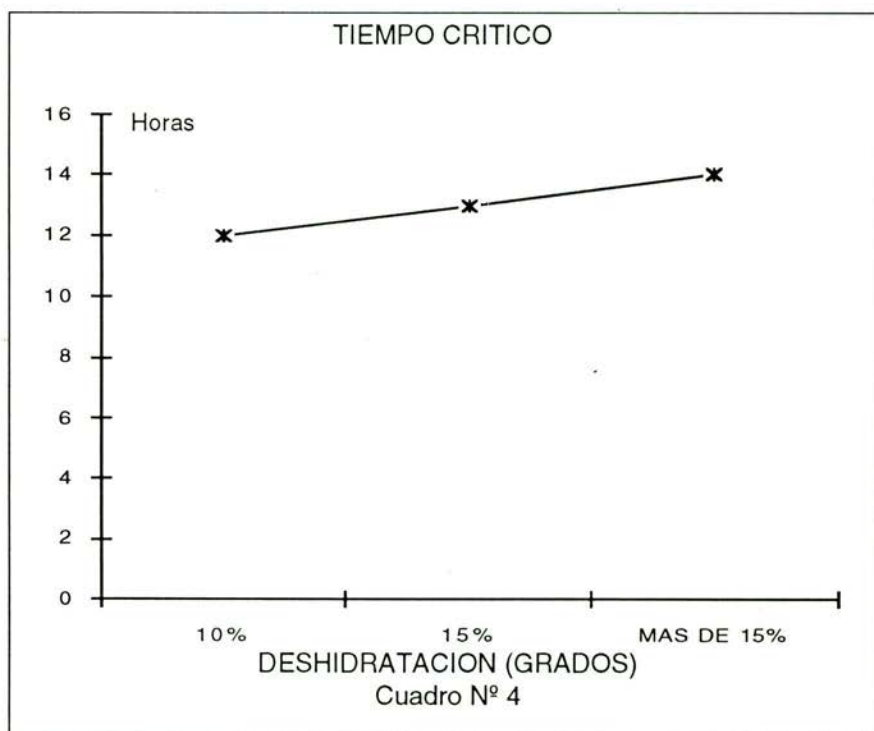


TABLA Nº 5  
Instituto Peruano de Seguridad Social  
El Cólera: Líquidos, electrolitos, antibióticos  
Agosto de 1991 - marzo de 1992

Medicamentos no utilizados

- Antieméticos
- Cardiotónicos
- Antiespasmódicos
- Diuréticos
- Antibióticos parenterales

**Discusión**

El presente trabajo es uno de los primeros en nuestro país y permitirá establecer criterios para el hombre peruano mediante un tratamiento médico más conveniente que evite el alto índice de mortalidad que actualmente prevalece y su creciente tendencia a generalizarse en América Latina.

Los casos estudiados fueron adultos y niños correspondiendo a pacientes asegurados y no asegurados, con la exclusión de las E.D.A. (Enfermedades Diarreica Aguda) leve por no poner en riesgo la vida del paciente.

Tabla Nº 1 Grupo Etareo del COLERA.

En el presente estudio el grupo etáreo más afectado es de los 30 a 40 años y representan 27.41% y la edad de menor incidencia es de 80 a 90 años de edad representando 1.6% para una misma población.

Para los casos pediátricos de 0 a 10 años se tiene el 8.06% del total de casos.

Tabla Nº 2 Sexo del cólera

El sexo masculino representa el 56.45% del total de los casos, siendo para los asegurados el 27.41% y para los no asegurados el 29.03%

En el sexo femenino la frecuencia del COLERA es para los asegurados el 9.67% y para los no asegurados del 33.87%

La representación del sexo femenino en forma global es de 43.54% del total de pacientes.

Tabla Nº 3 Deshidratación del cólera (Grados)

Las E.D.A. (Enfermedad Diarreica Aguda) Leves han sido descartadas por no poner en peligro la vida del paciente y poseer etiología dudosa desde el punto de vista clínico, mientras que los grados moderados o severos de cólera tienen signos característicos (2,5,6,17,21,27).

El descarte de las E.D.A. leves se realizó previa observación de los signos clínicos por un tiempo no menor de 6 (seis horas) de los cuales sólo 5 (cinco) casos leves pasaron a moderados.

El 85.48% de los casos de cólera presente una deshidratación mode-

rada con 10% de líquidos perdidos del volumen total del organismo, estas pérdidas tiene la particularidad de ser continuas durante un promedio de 10 horas, los volúmenes perdidos sólo por deposiciones fueron entre los 300 a 600c.c. de líquidos por hora.

El 11.29% de los casos son deshidrataciones severas con 15% de los líquidos perdidos del volumen total del organismo, las pérdidas en estos casos son de 600,800 o 1 litro en una hora, lo que representa pérdidas de 04 (cuatro) o 06 (seis) litros en sólo unas horas, lo que nos obligó a suministrar fluidos superiores a las dosis de mantenimiento basadas en la superficie corporal (m<sup>2</sup>) y peso del paciente, siendo en este caso el límite de 2,200c.c. en 24 horas.

El 3.22% de los casos presentaron choque con presiones mínima arteriales 40/00 cm de Hg. y otros sin presión audible y semi-inconciencia, con pérdidas continuas de líquidos de 1,000 c.c. por hora. Para la cuantificación de los volúmenes perdidos se utilizaron camillas especiales con un círculo vacío en el centro de 22 cm de diámetro que facilitan la captación de las deposiciones sin ocasionar mayores traumas al paciente.

#### Tabla Nº 4 Tiempo crítico del cólera

Definición.- Se considera tiempo crítico al período de tiempo en horas desde el momento en que se establece un diagnóstico clínico de deshidratación moderado y permanece en peligro la vida del paciente si no se administran los fluidos correspondientes.

En el presente trabajo el grado de deshidratación se establece al momento de recibir al paciente y hospitalizarlo.

El tiempo crítico para la deshidratación de 10% de pérdidas es de 12 (Doce) horas continuas, para la deshidratación de 15% de pérdidas de fluidos es de 13 horas y de 14 (catorce) horas para los casos de choque. Después de finalizado el denominado PERIODO CRITICO el paciente se encuentra en condiciones de reiniciar la R.H.O (rehidratación oral) y pocas horas después lograr su alta definitiva.

#### Tabla Nº 5 Medicamentos del cólera

En la totalidad de pacientes no se utilizó sintomáticos ni otro tipo de medicamentos por ninguna vía y se limitó a guardar el equilibrio ácido-básico prioritariamente.

Pasado el denominado Tiempo Crítico e instalada la R.H.O se procede a la administración oral de Tetraciclinas a 500mg vía oral cada 06 horas, D.T. 2 gramos, y trimetoprim y sulfametoxazol a dosis pediátricas.

Se encuentra un caso con deshidratación de 15% de pérdida de líquido y en anamnesis indirecta por familiar se determina el uso antes de su hospitalización de antidiarreico en forma de jarabe, esta paciente presentó distensión abdominal con ruidos hidroaéreos aumentados y en las tres horas restantes se presentan ausencia de deposiciones para posteriormente permanecer en su tiempo crítico 800c.c. a 1000c.c de pérdidas por deposiciones en una hora.

### Conclusiones

1.- El *Vibrión cholerae* ocasiona efectos fisi-patológicos mediados por una enterotóxina y se manifiesta por un balance hidroelectrolítico inadecuado.

2.- El *Vibrión cholerae* es un bacilo gram-negativo en forma de bastoncillo, muy móvil debido a su flagelo muere a PH menor de 5.5 y no invade ni daña la mucosa intestinal.

3.- La nueva metodología de diagnóstico va orientada a la detección de uno de los productos de la exo-toxina de la bacteria relacionada con procedimientos inmunoquímicos y no BACTERIOLOGICO, químico o serológico como actualmente se utiliza a nivel mundial.

4.- El grupo etáreo más afectado de cólera es de los 30 a los 40 años de edad con 27.41% de casos.

5.- El sexo masculino representa el 56.45% y predomina en relación al femenino que es de 43.54%.

6.- El 85.48% de los casos presentan deshidratación moderada, el 11.29% son severas y el 3.22% presentaron shock o choque pudiendo controlarse con administración parenteral de 18 a 23 litros y suplemento por vía oral.

7.- Se establece un denominado tiempo crítico en el que es necesario la administración continua de líquidos para prevenir o combatir un choque, siendo este tiempo de 12 a 14 horas según el grado de deshidratación.

8.- El signo más característico está determinado por los dolores en los gemelos y muslos ocasionados por la hipokalemia.

9.- La mortalidad es nula con tratamiento médico oportuno y adecuado.

10.- El tratamiento complementario es por vía oral y se usó tetraciclinas para los adultos y sulfas para menores de 6 años en dosis terapéuticas, siendo el tiempo total de hospitalización de dos (02) días.

### Hoja de recolección de datos cólera: Líquidos, electrolitos, antibióticos

Nombre:  
 Edad:  
 Sexo:  
 Raza:  
 Ocupación:  
 N° Seguro:  
 Reg.:  
 Fecha de ingreso..... Fecha de alta.....

#### Funciones vitales

T °..... P/A..... F/r..... P.....

#### A) signos y síntomas

- |   |   |
|---|---|
| <p>1.- Diarreas SI<br/>         Volumen.....c.c. litros<br/>         Color<br/>         Frecuencia..... minutos, hora<br/>         C/moco<br/>         Fétidas.....</p> <p>2.- Vómitos.....<br/>         Contenido.....<br/>         Volumen.....<br/>         Otras características.....</p> <p>3.- Orina.<br/>         Volumen.....<br/>         Otras características.....</p> <p>4.- Pérdidas insensibles.....<br/>         Volumen.....c.c.</p> <p>5.- Agua metabólica.....c.c.</p> <p>Otros signos</p> <p>10.- Calambres<br/>         Musculares.....<br/>         Gemelares.....<br/>         Tiempo de dolor.....<br/>         Grado de contracción.....</p> <p>B) Soluciones orales y parenterales<br/>         a.- Solución Polielectrolítica.....<br/>         b.- Dextrosa 5% 1 litro.....<br/>         c.- Solución Salinas litros.....<br/>         d.- Hipersodio<br/>         e.- Kalium.....</p> <p>C) Antibióticos.....</p> | <p>6.- Signo de PLIEGUE<br/>         Grado:<br/>         Leve..... Mod.....<br/>         Grave.....</p> <p>7.- Estado de consciencia<br/>         _____<br/>         _____<br/>         _____</p> <p>8.- Pulso (rad/fem/Aort.)<br/>         _____<br/>         _____<br/>         _____</p> <p>9.- Ojos Grado de tonicidad.<br/>         _____<br/>         _____<br/>         _____</p> <p>11.- Piel.....<br/>         Color.....<br/>         Temperatura de piel<br/>         .....<br/>         Sudoración.....</p> <p>g.- Lactato.....<br/>         h.- Bicarbonato.....<br/>         I.- Otros.....</p> <p>Tipo Dosis.....</p> <p>.....</p> |
|---|---|

### Referencias bibliográficas

- 1.- Blake PA, Allegratd Snyder J.D. et al. : Cholera a possible Endemic focus in the United State. N. Engl. J. Med 1980: 302 - 305 -9
- 2.- Blake Merson M H, 'Wraver RE, Hollis DG, Heublein PC.: Disease caused by a Marine vibrio; N England J. Med. 1979 : 300 :1-5
- 3.- Bart KJ, HU A, Khan M, Mosley WH. Seroepidemiologic studies during a simultaneous epidemic of infection with El Tor Ogawa and clasicall Inaba Vibrio cholerae. J. Infect. Dis 1970 : 121: Suppl : S17 - S24.
- 4.- Blake PA, Wachsmuth, Davis BR et al Toxigenic vibrio Cholerae O1 strain from México identical to united isolates LANCET 1983 : 2 : 912.
- 5.- Cantey. J.R. Infectious Diarrhea: Pathogenesis and risk factors A. M.J. Med, 1985 - 78 Sippl 68: 65 - 75.
- 6.- Davis BR, Fanning GR, Madden J.M. et al Characterization of biochemically atypical vibrio cholerae strains and designation of a new pathogenic species vibrio mimicus J. Clin Microbiol 1981 : 14: 631 - 9.
- 7.- Hirschhorn N, Kinzie JT, Sachar DB et al : Decrease in net stool out put in cholera durin intestinal perfusion with glucose containing solution N. Engl. J. Med, 1968 279 : 179: 176 - 81.
- 8.- Holmgren J. : Actions of cholera toxin and the prevention and treatment of cholera. NATURE 1981 : 298 : 413 - 7
- 9.- Johnston J.M, Martin DL, Perdue J. et al : Cholera on a gulf coast oil rig N. England. J. 1983 309 : 523 - 6.
- 10.- Kaper JB, Lockmanh A., BaldiniMM, LeveineMM : Recombinant non toxino genic Vibrio cholerae strains as attenuated cholera vaccine-candidates Nature 1984 : 308 655 - 8.
- 11.- Kaper J. B, Brandford HB, Robert NC Falkows : Molecular epidemiology of Vibrio cholerae in the U. S. Gulf Coast J. Clin. Microbiol 1982 : 16 : 129 - 34.
- 12.- Kaper JB, Moseley SL, Falkows S. Molecular characterization of invironmental and non toxigenic strains of vibrio cholerae. Infect Immun. 1981 : 32 : 661 -7.
- 13.- Kaper J., LockmanH, ColwellRR, Joseph SW. : Ecology serology and ente rotoxina production of vibrio cholerae in chesapea ke Bay. Appl. Environ-Microbiol 1979 : 37 : 91 - 103.
- 14.- Leveine MM, Kaper J.B, BlackRE, Clements ML, MorrisJG, : New insights into the pothogene sis of cholera and its prevention. Presentd at the 19th Joint C.S. Japan conference on cholera, bethesda, Maryland, october 17 - 19 1983. Abstract.
- 15.- Morris JG, Wilson R, DavisBR, Non O grup 1 Vibrio cholerae gastroenteritis in the united States clinical epidemiologic and laboratory aspects of sporadic cases. Ann. Intern. Med. 1981 : 94 656 - 8.
- 16.- Morris JG, JR, PicardiJ. L, Lieb et. al. : Isolation of non toxigenic vibrio cholerae O group 1 from a patient with severe gastro intestinal disease. J. Clin. Microbiol. 1984 : 19 : 296 - 7.
- 17.- Morris Grenn J.Jr. M. D. : Cholera and other vibrioses int the United State. The new England Journal of Medicine 312 : 6 Feb 7. 1985

: 343.

18.- Nishibuchi M, Seiler RJ. : Medium dependent production of extracellular enterotoxins by non O - 1 vibrio cholerae, vibrio mimicus and vibrio fluvi alis. Appl. Environ Microbiol 1983 : 45 : 228 31.

19.- O.P.S. : La situación del cólera en las Américas Bol. Epidemiológico 1991 : 12. : 1 - 24.

20.- Pierce NF, Sack RB, Mitra RC et al. : Replacement of water and electrolyte losses in cholera by an oral glucose electrolyte solution Ann. Intern. Med. 1969 : 7 : 1173 - 81.

21.- Quiroz Cerna Luis Adolfo. : Desbalance electrolítico más frecuente en Cólera Primeras Jornadas Científicas de BIOQUIMICA-MEDICA. Promoción XXIX de MEDICINA, Feb. 11 al 13 1992 Trujillo - Perú.

22.- Schiraldi O, Benvestito V, Dibari C, Moschetta R, Pastores. : Gastric abnormalities in cholera epidemiological and clinical considerations bull Who 1974 : 51 : 349 - 52.

23.- Spira W, Sack D, Sanyal S, Madden Mc Cardell B. : Description of a possible new extracellular virulence factor in non toxigenic V. Cholerae O1 Presented at the 19 th Joint U.S. Japan. Conference on cholera, Bethesda, Maryland, October 17 - 19 1983 Abstract.

24.- Sanyal SC, Alamk, Neogi PKB, Huq MI Al Mahmud KA. : A new cholerae toxin Lancet 1983 : 1 1337.

25.- Spira WM, Daniel RR, Ahmed QS, Huq A, Yusuf A, Sack DA. : Clinical features and Pathogenicity of O grup 1 non agglutinating Vibrio cholerae and other vibrios isolated from cases of diarrhea in Dacca, Bangladesh. In Takeya J, Zinnaka T. eds. Symposium on cholera karatsu 1978. Proceedings of the 4 Joint Conference U.S.A. Japan Cooperative Medical Science Programm cholera Panel Ohta Ku, Tokyo toho University 1978 : 137 - 53.

26.- Spira WM, Fedorka Cray PJ, Pettebone P. : Colonization of the Rabbit small intestine by clinical and environmental isolates of non O 1 vibrio cholerae and vibrio mimicus. Infect. Immun, 1983 41 : 1175 - 83.

27.- Shandera WX, Halkin B, Martin D.L. : Persistence of cholera in the United States Amj. Trop. Med. Hyg. 1983 : 32 : 812 - 7.

28.- Sakazaki R, Shimadate, SC. : Serovars of Vibrio cholerae. Jpn. J. Med Sci Biol 1977 : 30 : 279 - 82.

29.- Tripathi KK, Kaur M, Gupta Kg. : Production and partial characterization of elastase of vibrio cholerae. Inaba. Int. J. Med. Microbiol. 1989 271: 4 1 - 441.

30.- Who. : Pautas para el control del Cólera. Documento WHO CDD. Ser 1991 : 80. 4 : 1.

31.- WHO. : Recent advances in cholera Research : Memorandum from a who meeting Bull WHO 1985 3: 811 - 849.

32.- Yamamoto K, Ichinose Y, Shinagawa H, Makino K, et. : Two step processing for activation of the cytotoxin, hemolysin of vibrio cholerae O1 . El Tor : Nucleotide sequence of the structural gene (hly) and characterization of the processed products. Infect. Immun. 1990 5 : 4106 - 4116.