



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN**

**"Revisión bibliográfica de**  
***Vibrio cholerae*"**

**TESIS**

Que para obtener el título de

**Licenciada en Bioquímica Diagnóstica**

**P R E S E N T A:**

Sandra Pérez Alvarez

**ASESORA DE TESIS:**

Q.F.B. Leticia Cubillo Carrillo

**Cuatitlán Izcalli, Estado de México, 2023**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **DEDICATORIA**

A mi padre, madre, hermano y abuela que me educaron, apoyaron y guiaron siempre pese a las adversidades que en el camino se nos presentaron, por siempre sostenerme en cada decisión y proyecto y ser mis principales motivadores; que sin su consejo y sin ustedes, su amor y su cariño yo no habría llegado hasta donde estoy. Los amo mucho

A Karla, Andrea, Diego, Alejandro, Antonio por haberme dado la fuerza cuando más cansada estaba y así poder continuar, que me compartieron conocimiento, alegrías, tristezas y muchas aventuras.

A mi asesora de tesis, Leticia por siempre estar cuando la necesite y llenarme de conocimientos.

## **AGRADECIMIENTO**

Gracias a mis profesores, compañeros que cruzaron mi camino por alguna etapa que aunque ya no están presentes en mi vida me ayudaron acompañándome por una breve temporada.

Gracias a mi familia por haberme motivado siempre que lo necesite y haber hecho este camino más fácil por su apoyo; a ese rayo de sol que siempre estuvo dándome inspiración

## ÍNDICE

1. Introducción.....	1
2. Objetivos generales.....	3
3. Objetivos particulares.....	3
4. Justificación.....	4
5. Historia.....	5
6. Generalidades.....	6
6.1. Serogrupo, biotipos y serotipos.....	7
6.2. Hábitat.....	10
6.2.1 Reservorios de mayor importancia.....	11
6.2.2 Factores ambientales.....	12
6.3 Factores de patogenicidad relativos al microorganismo.....	13
6.3.1. Factores de riesgo relativos al hospedador.....	22
6.4 Patologías producidas por <i>Vibrio cholerae</i> .....	25
6.5. Prevención.....	26
6.6. Resistencia a antimicrobianos.....	27
6.7 Diagnóstico.....	29
6.7.1 Otras pruebas.....	34
6.8. Conservación y manipulación.....	38
7. Conclusiones.....	40
8. Bibliografía.....	41
9. Anexos.....	45

## TABLAS

Tabla 1: Determinantes antigénicos de <i>Vibrio cholerae</i> .....	8
Tabla 2: Diferenciación de los biotipos Clásico y El Tor de <i>Vibrio cholerae</i> .....	9
Tabla 3: Factores de patogenicidad de <i>Vibrio cholerae</i> .....	13
Tabla 4: Vibriones de importancia clínica.....	25
Tabla 5: Frecuencia de patrones multiresistencia de los aislados de <i>V. cholerae</i> O1.....	28
Tabla 6: Pruebas de laboratorio para identificación de <i>Vibrio cholerae</i> .....	31
Tabla 7: Métodos comunes para la detección de la toxina colérica.....	36

## IMÁGENES

Imagen 1: Clasificación de <i>V. cholerae</i> .....	7
Imagen 2: Esquema de infección.....	11
Imagen 3: Esquema de mecanismo molecular de la Toxina colérica .....	16
Imagen 4: Esquema de mecanismo de acción de la Toxina Colérica.....	17
Imagen 5: Esquema de mecanismo de acción de Hemaglutina/Proteasa.....	19
Imagen 6: Esquema de mecanismo de acción de la Toxina MARTX.....	20
Imagen 7: Secuencia que conduce a la gastroenteritis inducida por <i>Vibrio cholerae</i> .....	24
Imagen 8: Colonias bacterianas cultivadas en medio agar TCBS aisladas. Las colonias amarillas grandes representan crecimiento de <i>V. cholerae</i> y las colonias verdes pequeñas representan crecimiento de <i>V. parahaemolyticus</i> .....	30
Imagen 9: <i>Vibrio cholerae</i> O1/O139 antigen combo rapid test.....	33
Imagen 10: Prueba de la cuerda o hilo mucoide.....	34

## GRÁFICOS

Gráfico 1: Susceptibilidad antimicrobiana de <i>V. cholerae</i> .....	27
---	----

## ABREVIATURAS

ABREVIATURA	SIGNIFICADO
ADP	Adenosín difosfato
Agar TCBS	Agar Tiosulfato Citrato Bilis Sacarosa
AMP	Ampicilina
AMPc	Monofosfato de adenosina cíclico
ARNm	ARN mensajero
AZM	Azitromicina
C	Citosina
C.T.	Toxina colérica
CIP	Ciprofloxacina
CL	Cloranfenicol
GEN	Gentamicina
DOX	Doxiciclina
G	Guanina
HapA	Hemaglutinina/proteasa
Ig	Inmunoglobulina
Ig A	Inmunoglobulina A
Ig M	Inmunoglobulina M
K	Kanamicina

MARTXVc	Autotoxina multifuncional RTX <i>Vibrio cholerae</i>
NaCl	Cloruro de sodio
PAI	Islas de patogenicidad
SXT	Trimetoprim-sulfametoxazol
TE	Tetraciclina
<i>V.</i>	<i>Vibrio</i>
VPI	Isla patógena de <i>Vibrio</i>
$\mu m$	Micrómetro

## INTRODUCCIÓN

Entre las enfermedades más comunes del ser humano, muchas de ellas son provocadas por el género *Vibrio* que es una bacteria Gram negativa perteneciente a la familia *Vibrionaceae* se han descrito algunas especies causantes de patologías en el ser humano y se caracterizan por ser bacterias Gram negativas, aerobias facultativas y habitantes de agua salada con una amplia distribución. (Salinas, 1993)

Todas las especies de *Vibrio* tienen un alto interés tanto histórico como actual, siendo *Vibrio cholerae* reconocido mundialmente como el agente etiológico de la colera en los seres humanos, provocando una enfermedad diarreica frecuentemente grave si no es tratada a tiempo; esta bacteria se encuentra en la naturaleza y puede existir en el medio ambiente debido a su capacidad de adherencia. Su transmisión es a causa de la ingestión de agua y alimentos contaminados con materia fecal que se da principalmente en las épocas cálidas del año. (koneman, 2017)

En un nivel molecular, la patogenicidad del cólera llega a ser un proceso multifactorial asociado a hemolisinas, neuraminidasa, enterotoxinas lábiles y enterotoxinas termoestables que llegan a involucrar diversos genes que codifican los factores de virulencia que ayudan al patógeno para la colonización y la expresión de su toxina que es responsable de la pérdida de líquidos intestinales que pueden llegar a causar deshidratación y muchas complicaciones fatales. (Gil, 2005)

En el diagnóstico inicial del cólera siempre se deben considerar todos los casos que en su sintomatología presentan diarreas con características de “agua de arroz”, es decir acuosas abundantes; además de signos de deshidratación ya sea moderada o grave, también para hacer una identificación de primera estancia se puede realizar un coprocultivo, en el que podemos observar mediante el microscopio a la bacteria. Sin embargo, para poder hacer una identificación certera, es necesario aislar a la bacteria en medios de cultivo que son específicos como Agar Tiosulfato Citrato Bilis Sacarosa y Agar Mac Conkey que nos permiten observar de forma macroscópica la bacteria así cuando obtengamos el crecimiento del microorganismo sospechoso podemos realizarle las pruebas bioquímicas primarias, pruebas bioquímicas secundarias. Además de realizar la prueba especial como es la del Hilo perlado que es un método sencillo para distinguir al género *Vibrio*. (Vazquez, 2019)

La tasa de mortalidad es del 60% en pacientes no tratados pero menos del 1% en pacientes que reciben tratamiento. El cólera es endémico en el Golfo de México, por lo tanto, es común que se produzcan brotes en los países que se encuentran en esta región y en personas que viajan a países con un activo brote de cólera. (CDC, 2020)

## OBJETIVOS GENERALES

Realizar una revisión bibliográfica actualizada sobre los mecanismos de acción, patogenicidad, manifestaciones clínicas de *Vibrio cholerae* así como su prevención y control poblacional mediante la recopilación y análisis de datos y documentos científicos, para su correcta manipulación, diagnóstico e identificación.

## OBJETIVOS PARTICULARES

- Recabar, procesar e integrar información relevante acerca de la cepa bacteriana de *Vibrio cholerae* para así tener un mejor entendimiento de su identificación y conservación.
- Comprender los mecanismos de patogenicidad de *Vibrio cholerae* con la finalidad de entender los mecanismos bioquímicos por medio de los cuales la bacteria descrita causa la enfermedad y virulencia
- Identificar las principales características del hábitat y manifestaciones clínicas de la cepa de *Vibrio cholerae* responsable de la enfermedad de cólera para que sirvan de referencia de consulta para el mejor conocimiento de esta patología

## 4. JUSTIFICACIÓN

A lo largo de la historia, muchas de las enfermedades que han azotado a la humanidad son derivadas de microorganismos como bacterias y virus; por lo que son de importancia clínica para poder comprender como afectan nuestra vida, además de entender que podemos hacer para evitar que nos enfermemos y así sobrellevar las precauciones de la mejor manera.

El presente trabajo tiene por objetivo dar información completa y precisa sobre *Vibrio cholerae* desde su aparición en el mundo, hasta la actualidad con la finalidad de informar al alumnado y personal de salud sobre el tema para crear conciencia sobre esta bacteria.

## 5. HISTORIA

El *Cholerae morbus* data de los tiempos de la medicina humoral, además de contar con registros en China, India y Grecia antigua en los tiempos de Hipócrates, Galeno y Wan-Shohoo. La etimología está dividida en 2 vocablos: *morbus* que proviene del latín que significa enfermedad y *chole* que proviene del griego que hace referencia a la bilis, derivando esto a “enfermedad de bilis”. (Sánchez, 2014)

Se han descrito en la historia al menos siete epidemias de cólera de 1816-1817, siendo la más importante en 1817, que duró 6 años y causando una gran tasa de mortalidad en la India por lo que fue llamada primera epidemia debido a que durante esa época existía una expansión colonial, la enfermedad tuvo una distribución mundial; en 1826 reincidió la epidemia que invadió Europa y en 1830 llegó a Moscú, Berlín y Londres; para los años de 1831 y 1832 se encontró en América, sin embargo en 1839 hubo un descenso en ella. (Sánchez, 2014)

En 1832, Broussais describió que este padecimiento se presentaba en diversos tiempos y que muy probable en su forma epidémica se llamaba “peste negra” que según, Villani se distribuyó en todo el mundo durante el siglo XIV llegando a producir la muerte de gran parte de la población mundial. (Gonzales, 2011)

El agente etiológico del cólera, *V. cholerae* fue descrito en 1854 por primera vez y nombrado por Pacini. Después de 32 años fue aislado por Koch, que lo denominó “bacilo en coma” ya que al observarlo noto el aspecto curvo o en forma de coma que es característico de esta bacteria en específico. (Koneman, 2017)

La más reciente enfermedad, causada por *V. cholerae* 01 biotipo *El Tor*, inicio en 1961 en Indonesia, por lo que se propago rápidamente por Asia, Europa, África y el Pacífico Sur llegando a alcanzar países de Sudamérica y América central en 1991. Además de que a lo largo del tiempo se han reportado algunos brotes de síndromes con episodios de diarrea e infecciones intestinales causados por serogrupos No. 01 de *V. cholerae*, y por diferentes especies descritos en la década de 1970 en varios estados de E.U.A. La mayoría de las infecciones ocurrieron debido a ingestión de mariscos contaminados y mal cocidos, además de ingesta y contacto con agua contaminada con materia fecal. (Koneman, 2017)

## 6. GENERALIDADES

*Vibrio* es un género perteneciente de la familia *Vibrionaceae* que incluye a 36 especies, de las cuales doce de ellas son patógenos potenciales para el ser humano, como *Vibrio cholerae* afectando a nivel epidémico en América Central y América del Sur, *V. parahemolyticus* ha sido reportado en Asia, Japón, China, Bangladesh, Francia, E.U.A. Chile y México, *V. fluviales*, *V. vulnificus*, *V. damsela*, *V. hollisae*, *V. mimicus* han sido reportados en países cálidos y cerca de costas; que son productores de gastroenteritis, infección en heridas y tejidos blandos además de bacteriemia. Sin embargo, *Vibrio cholerae* es la especie más referida cuya cepa O1, también llamada el Tor es la causante de los casos de cólera en la última pandemia de 1961. (Koneman, 2017)

Las especies del género *Vibrio* pueden llegar a producir diversas enfermedades de importancia clínica; entre ellas la cólera que es una enfermedad diarreica de gravedad causada por *V. cholerae*, que es el microorganismo causal de al menos 7 epidemias mundiales y de gran importancia al menos en los últimos dos siglos. Este género es un bacilo Gram negativo no entérico, anaerobio facultativo que mide de 1.5 a 2.5  $\mu\text{m}$  de largo y 0.5 a 0.8  $\mu\text{m}$  de ancho, sobrevive a temperaturas entre 22°C y 40°C, por lo que crece en medios alcalinos; el crecimiento observado en cultivos jóvenes de (<18 h) se observan bacilos con forma de coma y a veces, en forma de S, en las pruebas de catalasa y oxidasa positiva. No producen esporas y debido al flagelo único que poseen tiene movimiento errático además de ser fermentadores de glucosa; toleran pH alcalino y algunas especies de *Vibrio* necesitan medios con alta salinidad para poder crecer, poseen un antígeno flagelar H que no permite distinguir entre las especies patógenas y no patógenas, sin embargo el antígeno somático O nos permite la distinción. (Koneman, 2017)

Las cepas de *Vibrio cholerae* que han logrado ser aisladas en los casos más documentados de brotes de cólera pandémicos se han designado como antisuero O1, en el caso de las cepas que no se engloban en la definición de este antisuero se denominan *V. cholerae* no O1 (solo en el caso de que se determine esta especie de forma bioquímica) o algunas otras especies de vibriones, como *V. parahemolyticus*, etc. Debido a que la especie *V. cholerae* no O1 no suele causar un síndrome diarreico potencialmente grave o grave como la especie *V. cholerae* O1; esta solo se asocia a infecciones extraintestinales, sin embargo es

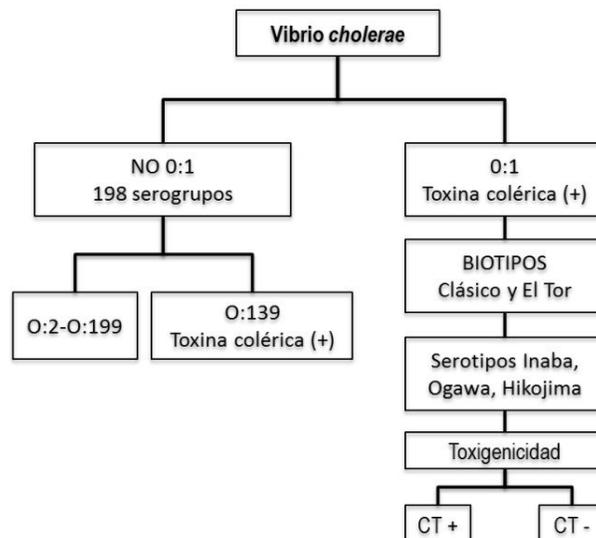
necesario hacer una correcta diferenciación de cada especie para su importancia clínica. Por lo que, las especies que se aíslan en seres humanos y pueden llegar a provocar una enfermedad se dividen en 2 grupos: *V. cholerae* y los vibriones no coléricos. (Ibarra, 1999)

## 6.1. SEROGRUPO, BIOTIPOS Y SEROTIPOS

*V. cholerae* tiene diversos antígenos sin embargo no todos son útiles para la diferenciación entre especies, entre estos se encuentran el antígeno flagelar H que contiene epítomos H presente de forma similar en todas las especies. Por este motivo, la clasificación de esta especie se basa en función de la composición del antígeno O que es un antígeno presente en la pared celular, este antígeno es termoestable y tiene una composición de un homopolímero que contiene el aminoácido D-perosamina en el cual los grupos amino unidos por el ácido 3-deoxi-glicero-tetronico. El antígeno O consta de 3 factores designados como A, B y C, el factor A es posiblemente el homopolímero D-perosamina sin embargo la naturaleza de los otros factores es desconocido. También se pueden utilizar técnicas moleculares para tipificar a *V. cholerae*. (DataBio, 2018)

En la imagen 1. se puede observar un diagrama que determina la clasificación de *V. cholerae*.

**Imagen 1. Clasificación de *V. cholerae***



Tomado por Pérez Alvarez, S., de J, C., & G, B. (2017). Cholera. SEMINAR, 390(10101), 1539-1549. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30559-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30559-7)

## V. cholerae Serogrupo O1

A este serogrupo pertenecen las cepas que poseen el antígeno de superficie O, productoras de la toxina del cólera y asociados con las epidemias del cólera. Se han encontrado cepas del serogrupo O1 que no producen la toxina colérica y no poseen los genes que las codifican. Y a su vez cada serogrupo se divide en tres serotipos que se diferencian por la expresión de los factores del antígeno O denominados: Inaba, Ogawa e Hikojima, estos serotipos son de importancia clínica ya que son los agentes principales de brotes pandémicos. Aunque esta última forma antigénica Hikojima no se aísla con mucha frecuencia. (DataBio, 2018)

Asimismo, cada serotipo se puede distinguir en 2 Biotipos: el Biotipo Clásico y el Biotipo El Tor, esta distinción se basa en sus características bioquímicas y en la susceptibilidad que presentan ante bacteriófagos. Este último es un biotipo hemolítico activo que fue aislado en la estación El Tor Quarantine en Egipto a partir de ahí se ha determinado que es la cepa más resistente y capaz de sobrevivir en el medioambiente. En la actualidad, se le reconoce a El Tor como un biotipo de *V. cholerae* y se le adjudica la responsabilidad de la mayoría de los brotes epidémicos actuales del cólera clásico. (DataBio, 2018)

A continuación en la tabla 1. “Determinación antigénicos de *Vibrio cholerae*” se muestra los determinantes antigénicos de los serotipos de *Vibrio cholerae*:

<b>Tabla 1: Determinantes antigénicos de <i>Vibrio cholerae</i></b>	
Serotipo	Antígenos O
Ogawa	A, B pocas cantidades de C
Inaba	A, C
Hikojima	A, B, C

Esta tabla ha sido adaptada de “IMPORTANCIA DE *Vibrio cholerae* Y OTROS VIBRIOS COMO CAUSANTES DE ETA’S.”, por Pérez Alvarez, S., de Gil Quintero, N. (2005). Universidad de los Andes. <https://repositorio.uniandes.edu.co/bitstream/handle/1992/22562/lu270767.pdf>

El Biotipo predominante hasta la séptima epidemia ha sido el clásico, mientras que en la séptima epidemia, la mayoría de los aislamientos fueron del biotipo El Tor. La diferenciación

de los biotipos se realiza mediante pruebas fenotípicas de las cuales destacan la reacción de Voges-Proskauer, la susceptibilidad ante la polimixina B y la hemoaglutinación de eritrocitos, como se muestra a continuación en la tabla 2. “Diferenciación de los biotipos Clásico y El Tor de *V. cholerae*”. (DataBio, 2018)

<b>Tabla 2: Diferenciación de los biotipos Clásico y El Tor de <i>V. cholerae</i></b>		
<b>Prueba</b>	<b>Resultado para cada biotipo</b>	
	<b>Clásico</b>	<b>El Tor</b>
Hemolisis	-	+
Aglutinación de eritrocitos	-	+
Voges-Proskauer	-	+
Inhibición por polimixina B (Disco de 50U)	+	-
Lisis por bacteriófago clásico IV	+	-
Lisis por bacteriófago FK	+	-
Prueba de la cuerda	+	-

Esta tabla ha sido adaptada de “*Diagnóstico microbiológico: Texto y atlas. En Bacilos gramnegativos curvos y fermentadores oxidasa positivos: campilobacterias y vibriones: (7ed., pp. 387–396).*”, por Pérez Alvarez, S., de Koneman, E. W. (2017). LWW.

Genéticamente el biotipo clásico presenta la ausencia de 7 genes estructurales en comparación con el biotipo El Tor, el cual es actualmente el biotipo predominante. Algunos expertos dicen que el biotipo clásico se encuentra en extinción. Sin embargo, se ha determinado la presencia de nuevas cepas híbridas naturales entre los biotipos clásico y el Tor. (DataBio, 2018)

### ***V. cholerae* Serogrupo O139-BENGAL**

Cuando ocurrió la epidemia de 1993 en India y Bangladesh, la clasificación de *Vibrio cholerae* quedó obsoleta ya que el agente causal, que inicialmente fue considerado parte del grupo de cepas de *Vibrio cholerae* no O1, no aglutinaba en presencia del serogrupo O

y, en realidad, no pertenecía a ninguno de los 138 serogrupos ya existentes y, por lo tanto, era un nuevo serogrupo que posteriormente fue denominado como O139 o Bengal debido al lugar de origen de esta cepa. (Kaper, 1995)

Actualmente basados en los análisis de las regiones genéticas implicadas en la biosíntesis del antígeno O en cepas O1 y O139; se cree que el origen del serogrupo O139 se debe a un evento de recombinación homóloga que produjo el reemplazo completo de la región wbe en donde se encuentran los genes codificantes del antígeno O para el serogrupo O1, por la región wbf del serogrupo O139. (Kaper, 1995)

### ***V. cholerae* no O1 y no O139**

Mucho antes del descubrimiento del serogrupo O139; en este grupo se clasificaban todas las cepas identificadas mediante pruebas bioquímicas como *V. cholerae*, pero que no fueran del serogrupo O1. Actualmente las cepas no. O1 y no O139 se han identificado en los serogrupos O2 hasta O138, basados en el antígeno O. (Kaper, 1995)

La mayoría de las cepas no tienen genes que codifican para la toxina colérica. Solo un 6.8% de las cepas producen una proteína citotóxica parecida a las hemolisinas presentes en el biotipo El Tor; estas cepas no se han asociado con epidemias diarreicas son aisladas de forma ocasional en casos de diarrea y están asociadas al consumo de mariscos o moluscos han sido aisladas de una variedad de infecciones extraintestinales, de heridas, del oído, esputo y orina. Son cepas ubicuas en ambientes de estuario y sus infecciones son de origen ambiental. (Kaper, 1995)

## **6.2. HÁBITAT**

El hábitat natural de *V. cholerae* es el agua salada de las costas, en donde el microorganismo vive en una vinculación estrecha con el plancton, también llega a habitar agua dulce en presencia de los nutrientes suficientes además de una temperatura elevada de 22 y 40°C llegando a sobrevivir en agua hasta 3 semanas. Los seres humanos se llegan a infectar de forma accidental y pueden actuar como vehículos de diseminación de la enfermedad. La ingesta de agua y alimentos contaminados por contacto con heces infectadas ya sea en el núcleo del hogar, restaurantes o puestos ambulantes debido a la

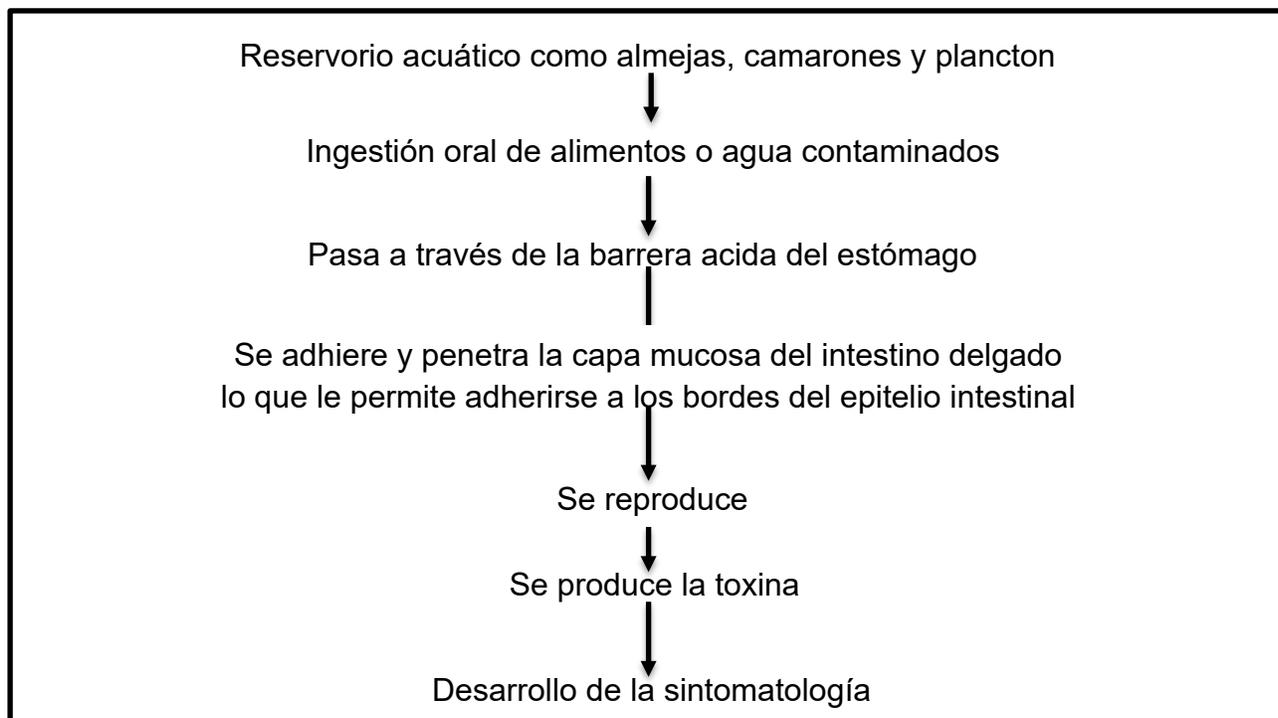
falta de higiene al lavar los alimentos o al no cocinarlos de manera adecuada constituye la vía más común de adquirir la bacteria. (Gil, 2005)

El cólera es endémico de India y en el sureste de Asia, desde donde es transportado por vías de embarque, rutas de comercio y de migración, por lo que es más fácil diseminar la enfermedad de forma mundial. En muchos de los casos, solo 1 a 5% de las personas susceptibles llegan a desarrollar la enfermedad, el estado de portador dura de 1 a 2 semanas, sin embargo en algunos casos llega a durar de 3 a 4 semanas. (Gavilán, 2011)

### 6.2.1 RESERVORIOS DE MAYOR IMPORTANCIA

El cólera tiene dos reservorios principales, el ser humano y las fuentes de agua salada y caliente, como los estuarios y zonas costeras; a menudo hay una relación con la multiplicación de algas. Los animales no tienen rol en la transmisión de la enfermedad. El único huésped susceptible es el ser humano como se puede observar en la imagen 1. “Esquema de infección” (Gavilán, 2011)

#### Imagen 2. Esquema de Infección.



Tomado por Pérez Alvarez, S., de (2019). FIGURA 6.12 Modelo para evaluación de exposición a *V. cholerae* en camarones para consumo doméstico en los países en desarrollo. [Gráfico]. FAO.ORG. Recuperado el 20 de abril del 2022, de <https://www.fao.org/3/ae521s/ae521s07.htm>

## 6.2.2 FACTORES AMBIENTALES

Los vibrios son bacterias que habitan en el medio acuático que incluye especies que ocupan distintos nichos ecológicos dentro de estos ecosistemas. El rango de distribución y las preferencias por un hábitat entre las distintas especies va a estar asociado por las características ambientales dominantes en la zona y, en especial, con los niveles de salinidad y las variaciones de temperatura que van a modular su ciclo de vida en estos sistemas. (Gavilán, 2011)

De todas las especies del género *Vibrio*, *V. cholerae* y *V. parahaemolyticus* son los principales organismos causantes de infecciones en humanos. Ambas especies son consideradas emergentes y presentan una distribución mundial. (Gavilán, 2011)

La dinámica epidémica de los patógenos asociados con las enfermedades transmitidas por el agua, como es el caso de las infecciones por *Vibrio* tienen una gran dependencia de los factores físicos-químicos y biológicos del medio ambiente que van a modular su presencia y su abundancia mediante un equilibrio entre crecimiento y depredación. (Gavilán, 2011)

Variaciones en las condiciones ambientales y ecológicas del medio van a repercutir sobre la dinámica biológica de estos microorganismos favoreciendo o limitando su abundancia y promoviendo la aparición de brotes cuando las condiciones ambientales permiten alcanzar altas cargas de microorganismos en alimentos marinos de consumo. Actualmente, se viene estudiando la compleja relación entre las condiciones ecológicas del medio y la dinámica poblacional de estos patógenos, con el fin de poder conocer qué variables son las críticas en el surgimiento de un proceso infectivo de una epidemia. (Gil, 2005)

De igual forma, se conoce que la temperatura es un factor fundamental para entender la dinámica poblacional de los vibrios, ya que aumentos estacionales de temperatura del agua de mar inducen de forma directa la proliferación de estos organismos en el medio, alcanzando generalmente mayores densidades en las épocas de mayor temperatura, siempre y cuando los niveles de salinidad en esas épocas sean los óptimos para su expansión demográfica. Estos factores serán fundamentales para entender la dinámica epidémica y el riesgo de infección por *Vibrio*. (Salinas, 2005)

Estos patógenos son dosis dependientes en su transmisión ambiente-ser humano, lo que significa que deben estar presentes en altos niveles en el medio para ser capaces de causar infección. En este sentido, el estudio y la vigilancia de las condiciones ambientales en una zona pueden ser aplicados para inferir el riesgo de la presencia de este microorganismo y, finalmente, para poder predecir el riesgo de aparición de infecciones en el área. (Salinas, 2005)

Esta estrecha relación, entre el medio ambiente y las epidemias de *Vibrio*, va a hacer que estos patógenos y sus enfermedades sean uno de los más sensibles a los cambios asociados con el calentamiento global. Aguas más templadas y menos salinas generadas por un incremento en las lluvias, proporcionará un medio ambiente más propicio para la expansión de las poblaciones de *Vibrio* en zonas costeras. (Salinas, 2005)

Pero este fenómeno también permitirá ampliar el rango geográfico de distribución de estos organismos mediante el calentamiento de las aguas de zonas que hasta la fecha permanecían demasiado frías para que existieran niveles de *Vibrio* suficientes para causar infecciones. (Bush, 2020)

### 6.3. FACTORES DE PATOGENICIDAD RELATIVOS AL MICROORGANISMO

A nivel molecular, la patogénesis del cólera es un proceso multifactorial que involucra varios genes que codifican factores de virulencia que promueven la entrada de patógenos y coordinan la expresión de toxinas. Existen muchos factores de patogenicidad presentes en *Vibrio cholerae* como se puede observar en la tabla 3.” Factores de patogenicidad de *Vibrio cholerae*”: (Chow, 2017)

<b>Tabla 3: Factores de patogenicidad de <i>Vibrio cholerae</i></b>				
<b>Factor</b>	<b>Siglas</b>	<b>Gen</b>	<b>Actividad Enzimática</b>	<b>Mecanismo de acción</b>
Subunidad A toxina colérica	CTA	ctxA	Estimula la producción de enzima adenilil ciclasa	Alteración del transporte activo de electrolitos a través de

Subunidad B toxina colérica	CTB	ctxB	Unión a los receptores del gangliósido GM1 en las células epiteliales de la mucosa intestinal	la membrana celular, impidiendo la absorción del líquido y su secreción por el intestino delgado.
Pilis corrugado con toxina	TCP	icpP	Pilus lipo lvb	Factor de colonización y receptor para CTX
Neuraminidasa	VCNA	nanH	Remoción de ácido asiático, actúa sobre los gangliósidos de alto orden y los convierte en gangliósidos GM1	Exponer el GM1, receptor esencial de la toxina colérica
Hemaglutinina/Proteasa	HapA	hapA	Zn-proteasa, acción sobre las proteínas asociadas a la zona ocludens	Perturba la barrera para celular en los cultivos de células del epitelio intestinal.
Motilidad.	Flg	flg	Promueve la penetración de la barrera mucosa	Colonización intestinal.
Toxina multifuncional auto procesada RTX de <i>Vibrio cholerae</i>	MARTXvc	rtxA	Inactivación de las GTPasas pequeñas y entrecruzamiento covalente de monómeros de actina	Disrupción del citoesqueleto, Redondeamiento celular.

<i>Vibrio cholerae</i> citolisina (hemolisina)	VCC	hlyA	Oligos de HlyA inducen TLR2  Monómeros de HlyA inducen caspasa-9	Expresión de IgM y IgA  Lisis celular, vacuolización e incremento de la apoptosis en células del epitelio
Hemaglutinina manosa sensible	MSHA	mshA	Pilus del tipo IV, adherencia a superficies abióticas	Facilita la supervivencia de la bacteria en medios acuáticos formando una biopelícula
Toxina Cholix			ADP-Ribosiltransferasa  Inhibición de la síntesis proteica por modificación específica del factor 2 de elongación	Supervivencia en el medio acuático.

Esta tabla ha sido adaptada de “*The Evolution of Cholera - Molecular Evolution of the Pathogenic Clones of Vibrio cholerae.*”. por Pérez Alvarez, S., de Byun, R. (2008). VDM Verlag Dr. Mueller E.K. Tomado el 23 de abril del 2022.

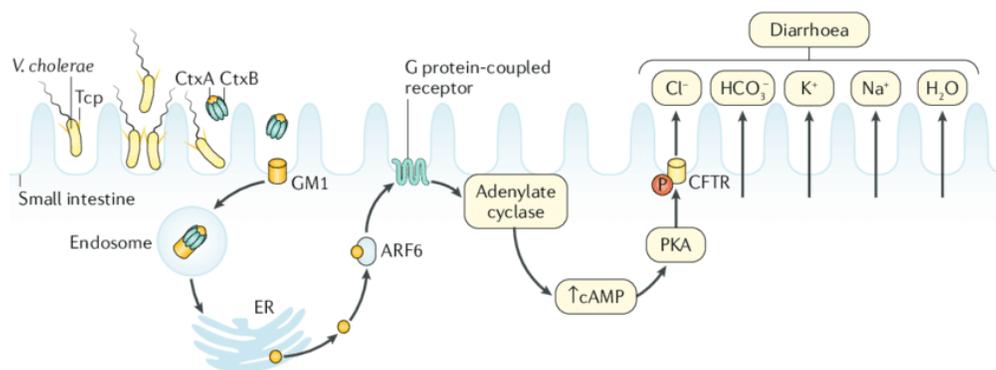
## Toxina colérica

La enterotoxina *Vibrio cholerae* está codificada por el gen ctx. El gen ctxA codifica la subunidad A de la toxina y el gen ctxB codifica la subunidad B que forman parte del mismo operón ctxAB. La transcripción (ARNm) del operón ctx tiene dos sitios de unión ribosomal (RBS), uno en el gen A y otro en el gen B. Este último es al menos 7 veces más potente que el sitio en la región A. De esta manera, el cuerpo puede traducir más proteína B que A, que se necesita para acumular toxinas en la proporción correcta (1A:5B). (Gil, 2005)

Cada molécula de CT se compone de cinco subunidades B (unión) y una A (activa). La subunidad B se une al receptor de gangliósido GM1 en las células epiteliales de la mucosa intestinal. Una vez enlazados, la subunidad A1 y el componente A2 se separan, facilitando la entrada del componente A1 en la célula. El componente A1 de la toxina del cólera estimula la producción de adenilato ciclasa, que participa en la producción de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). Las altas concentraciones intracelulares de AMPc interrumpen el transporte activo de electrolitos a través de las membranas celulares, impidiendo la absorción de líquidos y provocando la secreción de líquidos en el intestino delgado. (Gil, 2005)

Los componentes postraduccionales se ensamblan en la membrana celular. Cualquier subunidad B adicional puede secretarse desde la célula, pero la subunidad A debe estar unida a 5 subunidades B para salir de la célula. La subunidad A intacta no tiene actividad enzimática y debe dividirse en fragmentos A1 y A2 unidos por enlaces disulfuro. (Hlady, 1996) En la imagen 3. "Esquema de mecanismo molecular de la Toxina colérica" se puede observar la afección en células del intestino por la toxina colérica.

### Imagen 3." Esquema de mecanismo molecular de la Toxina colérica"



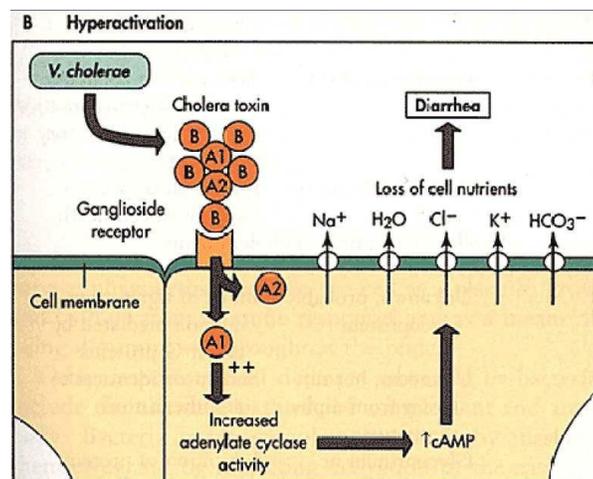
Tomado por Pérez Alvarez, S., de J, C., & G, B. (2017). Cholera. SEMINAR, 390(10101), 1539-1549. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30559-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30559-7)

El operón *ctxAB* forma parte del genoma filamentoso del bacteriófago CTX $\phi$  y está aislado en bacterias. El genoma del fago consta de dos regiones funcionalmente distintas, una región central o "núcleo" y una región RS2. La región central incluye genes de la toxina del cólera (*ctxAB*), genes implicados en la morfología del fago (*psh*, *cep*, *orfU* y *ace*) y genes que codifican proteínas necesarias para el ensamblaje del fago. Antes de que se conociera

el origen de este fago, se pensaba que algunos de estos genes codificaban otras toxinas involucradas en la patogenia del cólera, como la que encontró que zot (toxina de la zónula) aumenta la permeabilidad de la mucosa intestinal y ace (ayudante enterotoxina del cólera) tiene el potencial de inducir la acumulación de líquido. La región RS2 incluye genes necesarios para la transcripción (*rstA*), la integración (*rstB*) y la regulación (*rstR*) de  $CTX\phi$ , y también incluye dos regiones intergénicas, Ig-1 e Ig-2. En las células de *V. cholerae*, el genoma de  $CTX\phi$  puede existir por duplicado o como un profago integrado en los cromosomas. En las condiciones adecuadas, se puede inducir a cepas virulentas de *V. cholerae* para que produzcan partículas  $CTX\phi$  extracelulares. Las cepas de medios no tóxicos pueden transformarse mediante transfección con  $CTX\phi$ . (Gil, 2005)

El perfil de  $CTX\phi$  a menudo está envuelto por un elemento genético asociado conocido como RS1, que es genética y funcionalmente similar a la región RS2 de  $CTX\phi$ . En los aislados de tipo salvaje O1 El Tor y O139 no se identificó ninguna hélice aparte de RS1 u otras hélices. El elemento RS1 contiene un ORF llamado *rstC* que no existe en RS2. *RstC* es un inhibidor de la producción de partículas de  $CTX\phi$  y de la expresión de la toxina del cólera. Todo esto sugiere que la interdependencia entre la progenie RS1f y  $CTX\phi$  promueve una transducción más eficiente del gen *ctx* al tiempo que aumenta la eficiencia de virulencia de estos genes *V. cholerae*, lleva el gen TCP. (Gil, 2005)

#### Imagen 4: Esquema de Mecanismo de Acción de la Toxina Colérica



Tomado por Pérez Alvarez, S., de Franco Gallego, M. (2018). *Factores de virulencia. Lic. en Biología Molecular 2017 [Ilustración]*. DOCPLAYER. Tomado el 24 de abril del 2022, de <https://docplayer.es/56897542-Factores-de-virulencia-lic-en-biologia-molecular-2017.html>

## Isla de patogenicidad

Las islas de patogenicidad (PAI) son fragmentos de ADN bacteriano que portan uno o más genes de virulencia obtenidos exclusivamente de fuentes externas. Los PAI se definieron como la diferencia porcentual en su contenido de GC con respecto a la media de los cromosomas y otras características, lo que sugiere que fueron adquiridos por factores genéticos migratorios. La isla patógena *Vibrio cholerae* 1 (VPI-1) tiene un tamaño de 39,5 kb. Todos los genes en VPI-1 pueden jugar un papel importante en la patogénesis, ya sea que tengan un papel directo en la patogénesis o un papel indirecto en la metástasis y motilidad de IPV-1. Los factores VPI-1 contienen genes como *tcpA* que codifican factores invasivos importantes y el receptor CTXO, y genes *toxT*, *tcpP* y *tcpH* que codifican factores reguladores y de virulencia. La identificación de posibles genes de transposasa y flanqueantes de IPV-1 demuestra la transferencia e integración de IPV en cepas endémicas y pandémicas. (Chow, 2017)

VPI-2 es una región cromosómica de 57,3 kb de tamaño y caracterizada por islotes patógenos. Todas las cepas virulentas de *V. cholerae* O1 y O139 albergaban IPV-2, mientras que las cepas virulentas no O1/no O139 carecían de esta región. VPI-2 codifica varios grupos de genes: un sistema de restricción por modificación tipo 1, el cual podría proteger a la bacteria de la infección por virus; un grupo de genes homólogos a los genes involucrados al metabolismo del ácido siálico, el cual podría actuar en la obtención de fuente de carbono y nitrógeno; una Neuraminidasa, la cual actúa en los gangliósidos de alto orden en el intestino y convertirlos en gangliósidos GM1, los cuales subsecuentemente liberarían ácidos siálicos; y una región con homología al fago Mu. (Chow, 2017)

## Movilidad

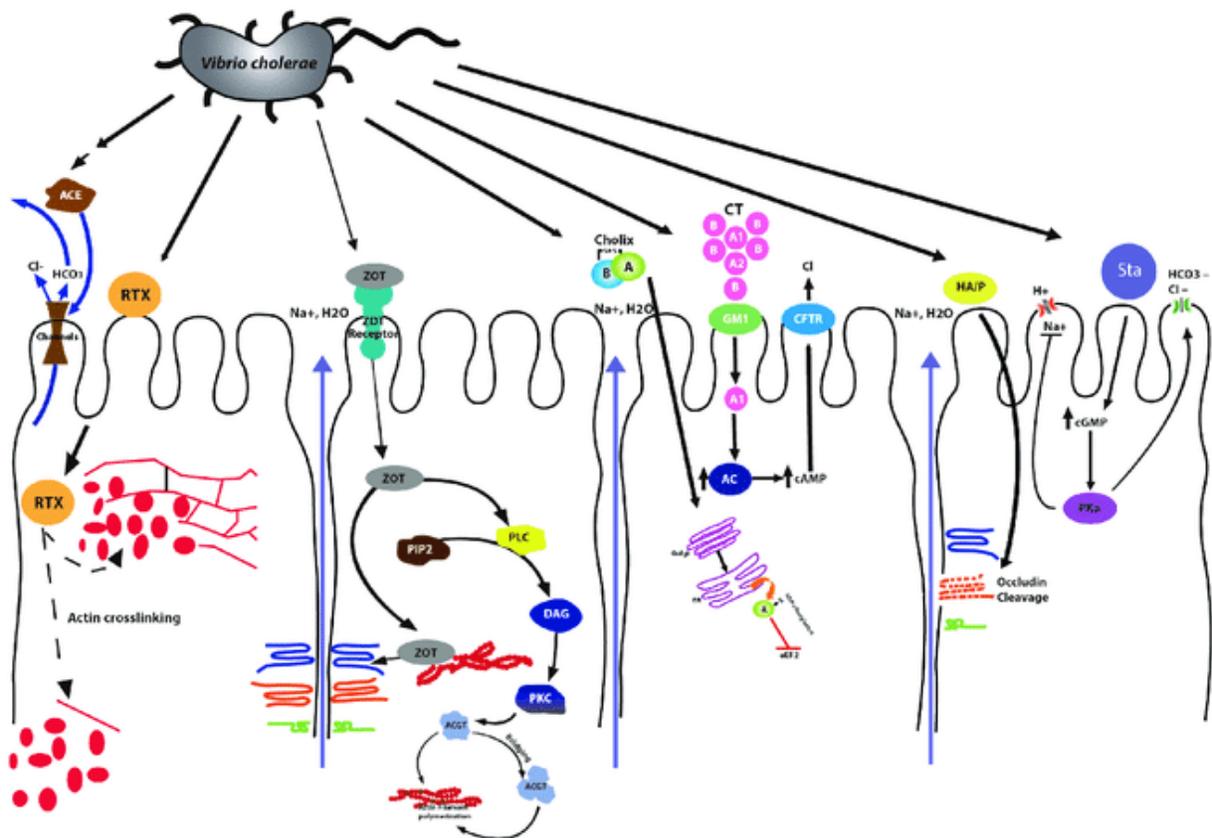
*Vibrio cholerae* posee un flagelo polar, es decir, que se encuentra invaginado en la bicapa de la membrana externa, donde se encuentra el lipopolisacárido y otras proteínas específicas que lo impulsa. Se ha sugerido que la movilidad contribuye a la interacción de vacunas candidatas de una cepa atenuada, al promover la penetración de la barrera mucosa. Los estudios preliminares que utilizan mutantes no migratorios han producido resultados contradictorios con respecto al papel de la peristalsis en la adhesión y la toxicidad intestinal en el modelo de anillo ileal de conejo. Sin embargo, en el modelo de anillo ileal de

conejo, se requiere peristaltismo para la expresión completa de la toxicidad enterotoxigénica. (Arunava, 2012)

## Hemaglutinina/Proteasa

*Vibrio cholerae* produce hemaglutinina/proteasa (HapA), codificada por hapA, que también participa como factor de virulencia. Puede degradar varias proteínas de importancia fisiológica para el huésped, incluida la mucina. Interrumpe la barrera intracelular durante el cultivo de células epiteliales intestinales al actuar sobre las proteínas de unión de la culebrilla, y se ha demostrado que la expresión de HapA es esencial para la entrada in vitro del gel de mucina de *V. cholerae* como se observa en la imagen 5. “Esquema de mecanismo de acción de Hemaglutinina/Proteasa”. (Arunava, 2012)

Imagen 5. Esquema de mecanismo de acción de Hemaglutinina/Proteasa

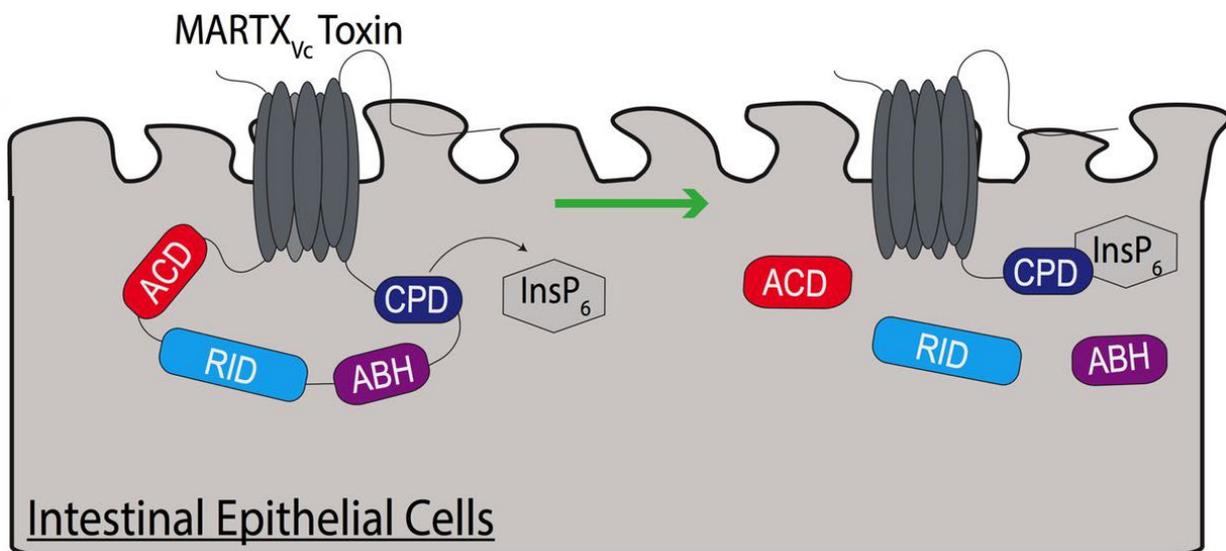


Tomado por Pérez Alvarez, S., de Pérez de Reytor, D., Jaña, V., Pavez, L., Navarrete, P., & García, K. (2018). “Accessory Toxins of Vibrio Pathogens and Their Role in Epithelial Disruption During Infection. Frontiers in Microbiology”. Tomado el 28 de marzo del 2023, de <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02248>

## Toxina MARTX

Las secuencias de nucleótidos del genoma de *Vibrio cholerae* y en su análisis revelaron la presencia de otras toxinas desconocidas, incluida la autotoxina multifuncional RTX *Vibrio cholerae* (MARTX<sub>Vc</sub>). Esta proteína es homóloga a los miembros de la familia de toxinas RTX (repetición de toxina) que contiene un motivo repetido rico en GD. Como se puede observar en la imagen 6. “Esquema de mecanismo de acción de la Toxina MARTX”, esta toxina altera los filamentos de actina del citoesqueleto de muchos tipos de células. Esta interrupción se debe a la desactivación de las pequeñas GTPasas Rho, Rac y Cdc42. Además, esta toxina tiene otro dominio de entrecruzamiento (dominio de entrecruzamiento de actina, ACD) que utiliza actina G como sustrato. (Arunava, 2012)

**Imagen 6: Esquema de mecanismo de acción de la Toxina MARTX**



Tomado por Pérez Alvarez, S., de Pérez de Woida, P. J. (2019, 1 enero). “The *Vibrio cholerae* MARTX toxin simultaneously induces actin collapse while silencing the inflammatory response to cytoskeletal damage.” bioRxiv. Tomado el 03 de abril del 2023, de <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/526616v2.full>

## Hemolisina

La mayoría de los aislamientos de *Vibrio cholerae* O1 biotipo O1 y no O1/no O139 de El Tor producen exotoxinas hemolíticas llamadas hemolisina de El Tor o citolisina de *Vibrio cholerae* que son producidas por el gen *hlyA* codifica se ha informado que induce efectos citotóxicos graves, como citólisis, formación de cavidades y aumento de la apoptosis de las

células epiteliales intestinales. Se ha encontrado que esta hemolisina es un monómero con actividad hemolítica y un isómero de eritrocitos aglutinados. Estas diferentes formas dirigen a las células inmunitarias en diferentes direcciones y los oligómeros inducen la expresión de IgM e IgA; sin embargo, la mayoría de las células tratadas con monómeros conducen a la apoptosis. (Aliabad, 2012)

### **Hemaglutinina manosa sensible**

Otra estrategia para la supervivencia bacteriana en el medio ambiente es la formación de biopelículas. Estas estructuras son comunidades microbianas formadas por bacterias que se adhieren a las superficies, luego agregan capas de interacciones intercelulares y forman estructuras tridimensionales, que consisten en canales de agua a través de los cuales entran y salen nutrientes. Hay muchas superficies diferentes en el entorno acuático en las que se pueden formar biopelículas. Estas superficies incluyen partículas minerales suspendidas, plantas y el exoesqueleto de crustáceos y zooplancton. *Vibrio cholerae* O1 El Tor puede diferir del tipo clásico por la presencia de una fimbria tipo IV, conocida como hemaglutinina MSHA sensible a manosa, codificada por el gen *mshA*, involucrada en la formación de biopelículas en superficies no vivas. La existencia de bacterias en el medio acuático. (Aliabad, 2012)

### **Toxina Cholix**

Esta toxina tiene actividad ADP-ribosiltransferasa y actividad frente a células de mamíferos y crustáceos, con actividad específica frente al factor de elongación ribosomal tipo 2. Para actuar requiere endocitosis mediada por receptores, se transloca al citoplasma del huésped, donde induce la inhibición de la síntesis de proteínas. modificando específicamente el coeficiente de elongación. Se ha propuesto que este factor juega un papel importante en la supervivencia microbiana en ambientes acuáticos. (Aliabad, 2012)

### **Quorum-sensing**

Los vibrios son capaces de producir pequeñas moléculas difusibles, llamadas autoconductoras. Estas moléculas se acumulan en el medio ambiente durante el aumento de la densidad celular y regulan la expresión de un gran número de genes, que a su vez controlan diversas funciones fisiológicas, en un proceso conocido como "quorum-sensing".

Este proceso permite que las bacterias se comuniquen secretando señales químicas, lo que permite que las poblaciones bacterianas regulen colectivamente la expresión génica y, por lo tanto, su funcionamiento como comunidad. Este "Censo" permite que el bacteriófago regule solo la expresión de genes específicos en ciertos momentos de la densidad de población, genes que serían ineficaces si ocurrieran en una sola población de bacterias individuales, pero que son efectivos cuando se toman en grupos. Por lo tanto, la "detección de quórum" es un proceso que implica la secreción y detección de autoconductores que permiten que la bacteria funcione como un organismo multicelular. En *V. cholerae*, se ha demostrado que la detección de quórum regula negativamente la expresión de genes de virulencia. HapR suprime los mecanismos reguladores de la virulencia, los genes implicados en la formación de biopelículas y la activación de la producción de proteasas, que pueden promover la liberación de células de *V. cholerae* adheridas, facilitando las condiciones para el establecimiento de un nuevo sitio de infección en el epitelio gastrointestinal. o alternativamente, promover la entrada de *V. cholerae* desde el huésped y, por lo tanto, en condiciones de alta densidad celular, se inhibe la virulencia de las bacterias del organismo. (Aliabad, 2012)

### **6.3.1 FACTORES DE RIESGO RELATIVO AL HOSPEDADOR**

El cólera puede ser endémico o epidémico. Podemos decir que una zona endémica es aquella en la que en los últimos 3 años ha habido casos confirmados de colera con una transmisión local, lo cual nos da a entender que los casos no son importados de otros lugares. En cambio las epidemias de colera se pueden llegar a producir tanto en países endémicos como en países donde no haya colera de forma habitual. (Aliabad, 2012)

Podemos determinar que el cólera endémico puede presentar brotes de forma estacional o esporádica llegando a representar un número de casos superior al esperado. Sin embargo, en un país en donde habitualmente no existe el cólera se define debido a la aparición de al menos un caso confirmador de colera con evidencia de transmisión local en una zona donde habitualmente no haya cólera. (Infomed, 2022)

La transmisión del cólera está íntimamente relacionada con una mala gestión ambiental. Típicamente, las áreas en riesgo son los barrios marginales periurbanos, donde no se dispone de infraestructura básica, así como los campamentos para migrantes o refugiados,

donde no se cumplen los requisitos mínimos de vivienda, agua potable y saneamiento. (Infomed, 2022)

Las consecuencias de los desastres naturales, como las interrupciones en los sistemas de agua y saneamiento o la aparición de grupos de personas en campamentos de escasos recursos y superpoblados, pueden aumentar el riesgo de transmisión del cólera si los bacilos están presentes o se introducen. Las enfermedades nunca han ocurrido a partir de los cadáveres. (Infomed, 2022)

### **Secuencia que conduce a la gastroenteritis inducida por *V. cholerae***

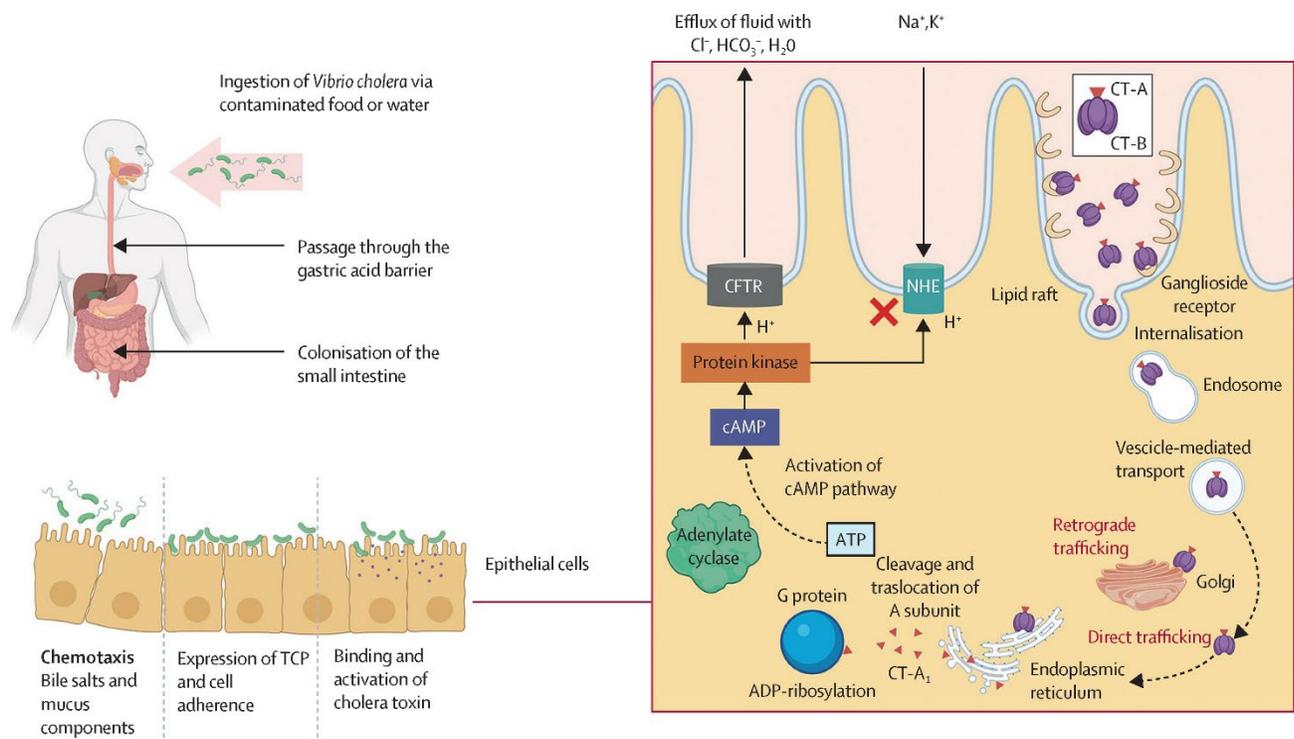
El cólera sigue siendo una amenaza mundial para la salud pública y un importante signo de subdesarrollo social. Recientemente se ha observado un rebrote de la enfermedad con un aumento imparable de poblaciones vulnerables que viven en condiciones insalubres y la secuencia que describe la gastroenteritis causada por *V. cholerae* es la siguiente: (Koneman, 2017)

1. Los microorganismos ingeridos en aguas contaminadas deben pasar primero las secreciones altamente ácidas del estómago. Se ha determinado que se necesitan 1000 microorganismos por mililitro para sobrevivir en el trayecto gástrico en una persona sana, sin embargo solo se necesitan 100 microorganismos por mililitro para infectar a un individuo con afecciones del tracto digestivo.
2. Para producir enfermedad, las células bacterianas de *V. cholerae* deben adherirse a las células epiteliales de la mucosa gástrica e intestinal. Estas bacterias son móviles y secretan mucina, dos propiedades que ayudan a la penetración de la capa protectora de mucina que reviste la superficie de la mucosa gastroentérica.
3. La subunidad B une la molécula de toxina a los receptores gangliósidos GM1 específicos de la toxina del cólera sobre la membrana de la célula epitelial intestinal. Hay cinco subunidades B por molécula de toxina, dispuestas en un anillo alrededor de un centro que contiene la enzima A.
4. El quilo intestinal tiene altas concentraciones de sodio y cloro, bicarbonato y potasio. Por lo tanto, el agua pasa pasivamente desde las células epiteliales a la luz intestinal en respuesta a los altos gradientes de presión osmótica, siguiendo el viejo adagio, "donde va el sodio, va el agua".

- Por lo tanto, existe una secreción difusa de líquido desde las células epiteliales intestinales y la acumulación de grandes cantidades de agua en la luz intestinal. El ritmo de producción de líquido aumenta entre 3 y 10 horas después de la exposición. La pérdida de líquido persiste hasta durante 5 días en los pacientes que no reciben antibióticos, después de lo cual las células bacterianas del intestino se eliminan por un mecanismo desconocido del huésped.

Como se puede observar en la imagen 7. “Secuencia que conduce a la gastroenteritis inducida por *Vibrio cholerae*” se explica de forma esquemática el proceso de la gastroenteritis

**Imagen 7. Secuencia que conduce a la gastroenteritis inducida por *Vibrio cholerae***



Tomado por Pérez Alvarez, S., de Pérez de Reytor, D., Jaña, V., Pavez, L., Navarrete, P., & García, K. (2018). “Accessory Toxins of *Vibrio* Pathogens and Their Role in Epithelial Disruption During Infection. *Frontiers in Microbiology*”. Tomado el 28 de marzo del 2023, de <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02248>

## 6.4. PATOLOGÍAS PRODUCIDAS POR *Vibrio cholerae*

Las patologías producidas por *Vibrio cholerae* tienen un periodo de incubación de 1 a 3 días, por lo que el cólera puede ser subclínico, un episodio de diarrea leve sin complicaciones o una enfermedad potencialmente grave. En la siguiente tabla se especifican las enfermedades que son provocadas por *V. cholerae* y algunas otras especies de *Vibrio*: (Gil, 2005)

<b>Tabla 4: Vibriones de importancia clínica</b>	
<b>Microorganismo</b>	<b>Enfermedad en el ser humano</b>
<i>Vibrio cholerae</i> serogrupos O1 y O139	Cólera epidémico y pandémico.
<i>Vibrio cholerae</i> serogrupos no O1/no O139	Diarrea similar a cólera, diarrea leve, raras veces. Infecciones extraintestinales.
<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	Gastroenteritis, infecciones de heridas, septicemia.
<i>Vibrio vulnificus</i>	Gastroenteritis, infecciones de heridas, septicemia.

Esta tabla ha sido adaptada de "Microbiología médica", por Pérez Alvarez, S., de Murray, P. R. (2021). Microbiología Médica, 9a Ed. (9.a ed.). Elsevier España, S.L.U

En general, la sintomatología inicial se basa en una diarrea abrupta, indolora y acuosa además de vómitos con una característica ausencia de náuseas. También existe una pérdida en heces que consisten en heces en forma líquida de color blanco carente de materia fecal comúnmente llamada heces en agua de arroz que en adultos llega a exceder 1 Litro/hora pero se ha reportado que puede ser menor. (Gil, 2005)

Debido a que existe una diarrea constante se produce una grave deshidratación y electrolitos que resulta en una sed intensa, oliguria, calambres musculares, debilidad, pérdida marcada de turgencia tisular, con ojos hundidos y la piel arrugada en los dedos. (Bush, 2020)

Se produce hipovolemia, hemoconcentración, oliguria y anuria, acidosis metabólica grave con una pérdida de potasio pero con concentraciones de potasio sérico con valores normales; que cuando no se trata de forma adecuada, el cuadro clínico puede evolucionar provocando un colapso circulatorio (hipotensión), cianosis y estado de coma llegando posteriormente a la muerte, también la hipovolemia prolongada puede producir necrosis tubular renal. (Bush, 2020)

Los pacientes suelen remitir al cabo de 3 y 6 días en cuanto a la sintomatología, la mayoría de las personas se ven libres de la bacteria al cabo de 2 semanas. En muy pocas ocasiones la bacteria permanece en el ser humano de forma indefinida sin causar síntomas que son conocidos como portadores. (Bush, 2020)

## **6.5. PREVENCIÓN**

La clave para llevar un control del cólera y así poder reducir el número de muertes es necesario adoptar acciones multidisciplinarias basadas en la vigilancia, el agua, saneamiento e higiene, además de la movilización social, el tratamiento y la vacunación. (CDC, 2020)

La vigilancia de cólera debe formar parte de un sistema integrado de vigilancia de enfermedades a nivel mundial debido a sus graves consecuencias al no tratarse de forma adecuada. La detección de los casos en los que se ve involucrado *V. cholerae* se basan en la sintomatología que presentan como un proceso inicial de diagnóstico, posteriormente se realizan las pruebas necesarias para determinar si el agente causal es *Vibrio*; sin embargo la detección puede facilitarse mediante el uso de pruebas de diagnóstico rápido para así determinar si es necesario activar una alerta de cólera. (CDC, 2017)

Por lo tanto, es de vital importancia realizar un correcto diagnóstico y monitoreo para así poder planificar las medidas de control adecuadas en cada país. Los países que han sido afectados por el cólera deben tener un control de vigilancia de las enfermedades y brotes que llegan a afectar a la población para tener una respuesta rápida ante la situación. (CDC, 2020)

## 6.6. RESISTENCIA A ANTIMICROBIANOS

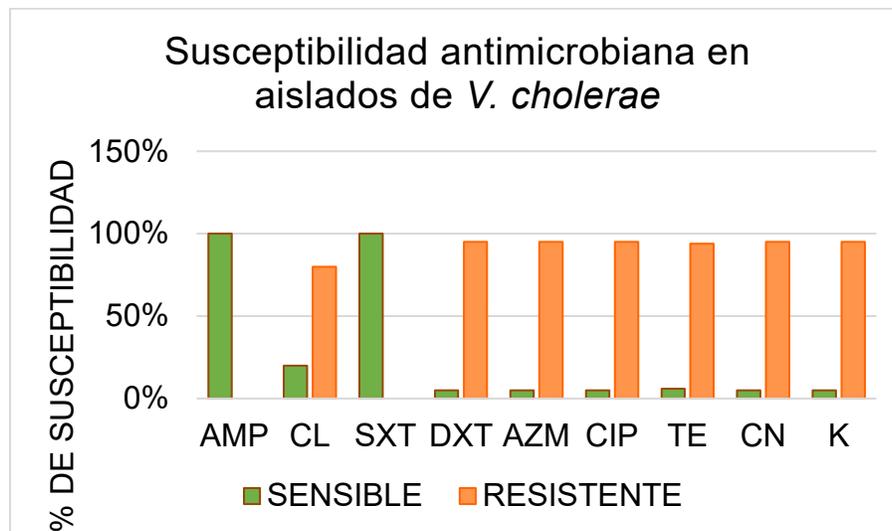
Para comprender mejor el tema es necesario entender la definición de antimicrobiano; un antimicrobiano es una sustancia química que, a bajas concentraciones, actúa contra los microorganismos, eliminándolos o inhibiendo su crecimiento. (Cruz, 2021)

El aumento alarmante de bacterias resistentes a los antimicrobianos es uno de los mayores problemas de salud pública, por lo que es importante identificar las causas relacionadas con la aparición y propagación de bacterias multirresistentes. (Cruz, 2021)

Los plásmidos, los integrantes y los transposones conjugativos son los principales vehículos para la diseminación y adquisición de nuevos genes que codifican y confieren la resistencia. En *V. cholerae*, los plásmidos son los principales que determinan la resistencia; estos plásmidos por lo general son grandes entre 110-170 kb y auto transferibles. Además de poseer un nuevo tipo de integrón llamado superintegrón de 126 kb que tiene 179 casetes génicos en una sola estructura resultando en una multiresistencia. (Cruz, 2021)

A continuación se presenta en el gráfico 1 la susceptibilidad antimicrobiana en aislados de *V. cholerae*, del artículo “Resistencia antimicrobiana y factores de virulencia en aislados de *Vibrio cholerae* O1 2012–2015.”

**Gráfico 1: Susceptibilidad antimicrobiana en aislados de *V. cholerae***



Esta tabla ha sido adaptada de “Resistencia antimicrobiana y factores de virulencia en aislados de *Vibrio cholerae* O1 2012–2015.”, por Pérez Alvarez, Cruz, Y., & Fernández, A. (2021). SCIELO. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0375-07602021000100007&script=sci\\_arttext&tlng=pt](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0375-07602021000100007&script=sci_arttext&tlng=pt)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha hecho un llamamiento: se trata de una de las mayores amenazas para la salud mundial. De hecho un creciente número de infecciones, son cada vez más difíciles y a veces imposibles de tratar, a medida que los antibióticos van perdiendo eficacia. (Cruz, 2021)

En definitiva, la resistencia a los antibióticos está poniendo en riesgo los logros de la medicina moderna. Dada la facilidad y la frecuencia con que se desplazan ahora las personas, la resistencia a los antibióticos es un problema de dimensiones mundiales, dicho de otra forma aunque la mayoría de los microorganismos multiresistentes se inician en países con recursos sociosanitarios limitados, en cuestión de horas, el paciente puede estar en la otra punta del planeta portando un microorganismo que ya puede haber pasado a otras personas. (Cruz, 2021)

Por lo que muchas veces las bacterias presentan multiresistencias que son de alta importancia clínica, como por ejemplo: *V. cholerae*, que presenta una gran variedad de multiresistencias aunque no en todas las especies según lo reportado en la literatura como se observa en la tabla 5. “Frecuencia de patrones multiresistencia de los aislados de *V. cholerae* O1” (Cruz, 2021)

<b>Tabla 5: Frecuencia de patrones multiresistencia de los aislados de <i>V. cholerae</i> O1</b>	
<b>Patrones de multiresistencia</b>	<b>%</b>
AMP-SXT-K	17.39
AMP-SXT-TE	13.04
AMP-CL-SXT-DXT	8.69
AMP-SXT-AZM	8.69
AMP-SXT-CIP-TE	8.69
AMP-CL-SXT-CIP-TE	8.69
AMP-SXT-CN	4.34

AMP-CL-SXT-DXT-TE	4.34
AMP-CL-SXT-DXT-AZM-TE	4.34
AMP-CL-SXT-DXT-TE-K	2.17
AMP-SXT-DXT-AZM-TE-K	2.17
AMP-SXT-DXT-CIP-TE	2.17
AMP-SXT-TE-K	2.17
AMP-SXT-DXT-CIP-TE-K	2.17
AMP-CL-SXT-CIP-TE-K	2.17
AMP-CL-DXT-AZM-K	2.17

Esta tabla ha sido adaptada de “Resistencia antimicrobiana y factores de virulencia en aislados de *Vibrio cholerae* O1 2012–2015.”, por Pérez Alvarez, Cruz, Y., & Fernández, A. (2021). SCIELO. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0375-07602021000100007&script=sci\\_arttext&lng=pt](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0375-07602021000100007&script=sci_arttext&lng=pt)

## 6.7. DIAGNÓSTICO

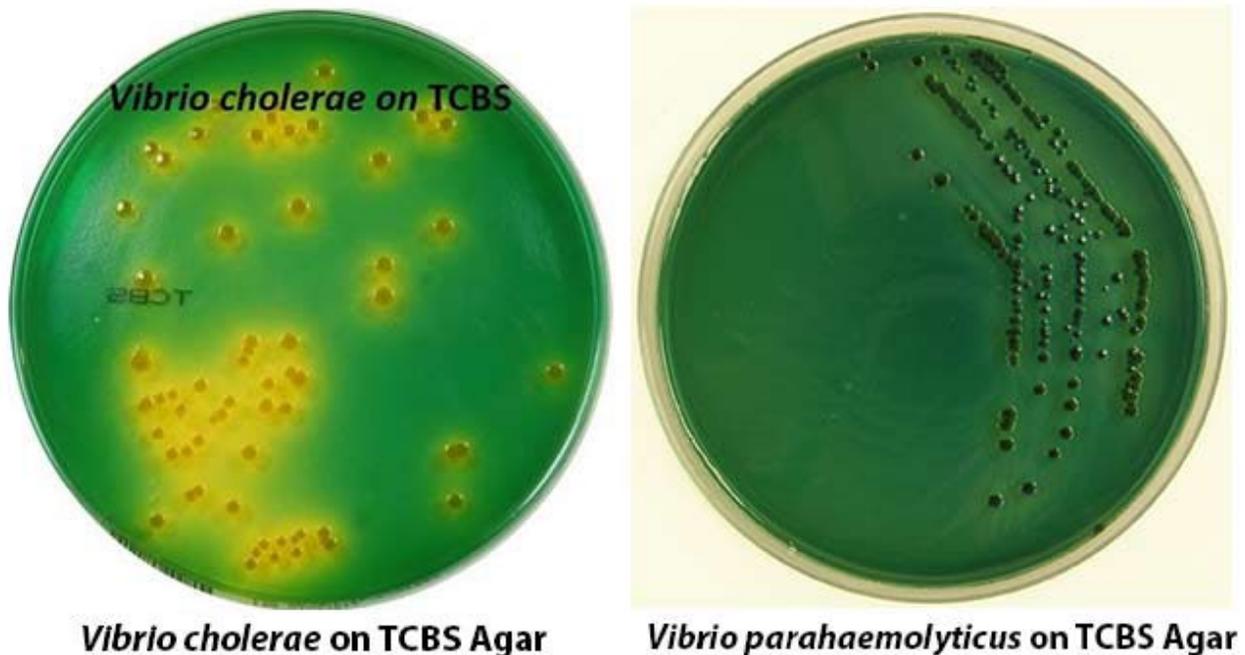
Para el diagnóstico se utiliza de muestra para cultivo el moco de las heces y las pruebas microbiológicas de laboratorio consisten en observar el aspecto microscópico de los frotis tomados de muestra fecales debido a microscopia de campo oscuro o de contraste de fase, además del cultivo del microorganismo en los medios de cultivo ya que el crecimiento es rápido en agar peptona, en agar con sangre con un pH cercano a 9.0 o en agar TCBS, y se pueden obtener colonias características en un lapso de 18 h. (CDC, 2020)

*V. cholerae* produce colonias convexas, lisas y redondas que son opacas y granuladas en la luz transmitida. *V. cholerae* como se puede observar en la imagen 3 y la mayor parte de los demás vibriones se reproducen bien a una temperatura de 37 °C en muchos tipos de medios incluidos los medios que contienen sales minerales y asparagina como fuentes de carbono y nitrógeno. (Fernández, 2009)

*V. cholerae* muestra una alta proliferación en agar de Tiosulfato-Citrato-Sales-Biliares-Sacarosa (TCBS) que es un medio selectivo para los vibriones que se puede observar en

el anexo 4, en el produce colonias amarillas ya que fermentan la sacarosa, que se identifican fácilmente contra un fondo verde oscuro del agar como se muestra en la imagen 3. Debido a que los vibriones se multiplican en un pH alto, los cultivos que contienen carbohidratos fermentados se vuelven estériles con rapidez. También es importante recordar que la confirmación de *V. cholerae* requiere una identificación de los antígenos del serotipo O1 por aglutinación en lámina. (Fernández, 2009)

**Imagen 8. Colonias bacterianas cultivadas en medio agar TCBS aisladas. Las colonias amarillas grandes representan crecimiento de *V. cholerae* y las colonias verdes pequeñas representan crecimiento de *V. parahaemolyticus***



Tomada por Pérez Alvarez, S. de "DETECCION DE VIBRIO SPP EN ALIMENTOS." (2015). [Fotografía]. xdoc. Recuperado el 24 de abril del 2022, de <https://xdocs.pl/doc/deteccion-de-vibrio-spp-en-alimentos-jovm19w999ov>

Como se puede observar en la tabla 6." Pruebas de Laboratorio para identificación de *Vibrio cholerae*" las pruebas de laboratorio que nos permiten una mejor identificación de las especies de *Vibrio* se encuentran:

**Tabla 6: Pruebas de Laboratorio para identificación de *Vibrio cholerae***

	<b>Prueba</b>	<b>Vibrio cholerae</b>
Pruebas Bioquímicas Primarias	Tinción de Gram	Bacilos Gram negativos curvos
	Catalasa	+
	Oxidasa	+
	Oxidación y Fermentación (OF)	Fermentador facultativo
	Movilidad	+
Pruebas Bioquímicas Secundarias	SIM (Sulfhídrico, Indol, Movilidad)	Sulfhídrico -
		Indol +
		Movilidad +
	Voges-Proskauer	-
	Lisina Descarboxilasa	+
	Ornitina Descarboxilasa	+
	Lactosa	-
	Sacarosa	+
	Manitol	+
	Inositol	-
	Crecimiento en peptona con NaCl al 0%	+
	Crecimiento en peptona con NaCl al 7%	-

	Crecimiento en peptona con NaCl al 11%	-
	ONPG (Presencia de enzima $\beta$ –galactosidasa)	+
	Esculina	-
	Agar Hierro de Kliger	K/A/-
	Nitratos	+
	Resistencia a Polimixina B 50	+
	Hidrolisis de almidón	+
Prueba Bioquímica Especial	Hilo perlado	+

Esta tabla ha sido adaptada de “*Diagnóstico microbiológico: Texto y atlas. En Bacilos gramnegativos curvos y fermentadores oxidasa positivos: campilobacterias y vibriones: (7ed., pp. 387–396).*”, por Pérez Alvarez, S., de Koneman, E. W. (2017). LWW. <file:///C:/Users/princ/OneDrive/Escritorio/Diagnostico-microbiologico-texto-y-atlas-color.pdf>

La identificación de los microorganismos como *V. cholerae* mejora con métodos de aglutinación en portaobjetos, para los que se utilizan antisueros contra O1 o O139, y perfiles de reacciones bioquímicas. El diagnóstico de cólera en situación de campo se facilita con el uso de un método sensible y específico de inmunocromatografía por tira colorimétrica. (CDC, 2020)

El kit de O1/O139 cólera Ag es una prueba rápida, cualitativa para la detección de *V. cholerae* O1/O139 en muestras fecales humanas. La prueba O1/O139 Ag contiene una tira de membrana, que es pre-recubiertas con anticuerpo monoclonal de ratón anti-O1 V, que esta en la imagen 9. “*Vibrio cholerae* O1/O139 Antigen Combo Rapid Test” es un ejemplo de las pruebas que existen en el mercado. (Liming Bio, 2022).

## Imagen 9: *Vibrio cholerae* O1/O139 Antigen Combo Rapid Test



Tomada por Pérez Alvarez, S. de Liming Bio. (2022). *Vibrio cholerae* O1/O139 Antigen Combo Rapid Test [Ilustración]. Recuperado el 29 de mayo del 2022, de <https://www.limingbio.com/vibrio-cholerae-o1-o139-test-product/>

Una de las pruebas más importantes para el diagnóstico y confirmatoria para *V. cholerae* es la prueba de hilo mucoso o de la hebra que consiste en utilizar colonias de 18 a 24 horas cultivadas en agar de infusión de corazón u otro medio no inhibitorio, esta prueba puede realizarse en un portaobjetos o en una caja Petri, a la que se le agrega una gota de solución acuosa de desoxicolato de sodio al 0.5%, en el que se puede observar que las células bacterianas se lisan debido al efecto del desoxicolato, por lo que perderá la turbidez y el ADN liberado de las células lisadas provocará que las colonias se hagan viscosas; que es más visible cuando pasas el asa bacteriológica que al retirarla se forma un hilo. Este resultado es confirmatorio para la mayor parte de los vibriones; esta prueba puede distinguir a las bacterias entre los géneros *Vibrio* y *Aeromonas*, como se observa en la imagen 10. Prueba de la cuerda o hilo mucoso. (CDC, 2000)

## Imagen 10: Prueba de la cuerda o hilo mucoide



Tomada por Pérez Alvarez, S. de INSTITUTO NACIONAL DE SALUD. (2015). Prueba de la cuerda [Ilustración]. GUIA PARA LA VIGILANCIA POR LABORATORIO DE COLERA. Recuperado el 26 de mayo del 2022, de <https://www.ins.gov.co/Direcciones/Vigilancia/sivigila/FichasdeNotificacion/Gu%C3%ADa%20para%20la%20Vigilancia%20por%20laboratorio%20de%20colera.pdf>

### **Sensibilidad a polimixina B (50 U)**

Los antibióticos polipeptídicos rompen las paredes celulares de las bacterias. La colistina y la polimixina B son polipéptidos catiónicos que alteran la membrana celular de la bacteria debido a su unión a la membrana exterior aniónica, por lo tanto, neutralizan de esta forma la toxicidad de la bacteria. (CDC, 2017)

La resistencia a estos se adquiere típicamente a través de las modificaciones del resto del lípido A de la membrana externa del liposacárido, estas modificaciones producen una superficie celular con carga más positiva que carece de afinidad para las polimixinas cargadas positivamente. (Arunava, 2012)

Debido a esto, la diferenciación entre los biotipos Clásico y El Tor se debe a que el biotipo Clásico presenta sensibilidad a la polimixina B mientras que el biotipo El Tor presenta resistencia dando un resultado negativo a la prueba. (CDC, 2017)

## **OTRAS PRUEBAS**

### **Lisis de eritrocitos (Hemolisis)**

Las hemolisinas son exotoxinas que actúan sobre la membrana de los glóbulos rojos causando la ruptura de la célula. Varias hemolisinas probablemente forman un poro en la

membrana plasmática de los eritrocitos a través del cual la hemoglobina o los iones son liberados. (CDC, 2017)

Muchas bacterias tienen la capacidad de producir hemolisinas y son las toxinas más frecuentes en el género de *Vibrio*. La expresión de las hemolisinas en algunos vibrios es regulada por las condiciones de accesibilidad de hierro dentro del huésped durante la infección. (CDC, 2017)

### **Prueba de hemaglutinación**

Las hemaglutininas (HAs), tienen la habilidad de aglutinar eritrocitos, lo cual se conoce como hemaglutinación y esta característica está correlacionada con la capacidad. Las Has pueden reconocer receptores específicos de unión en los eritrocitos de diferentes huéspedes de adherencia en *V. cholerae*. (CDC, 2000)

El suero aglutinante de *Vibrio cholerae* se utiliza para la identificación serológica de *V. cholerae* con fines epidemiológicos y diagnósticos; se utiliza en ensayos de aglutinación en tubos y en portaobjetos. (CDC, 2000)

### **Identificación de toxina colérica**

En el diagnóstico, la efectividad de la prueba de la toxina colérica varía según las características epidemiológicas del cólera. Antes de realizar la prueba, se debe rectificar la identidad de los aislamientos de *V. cholerae O1*; ciertas cepas de *V. cholerae* distintas de O1 pueden producir la toxina colérica u otras toxinas. (CDC, 2000)

Existen varios métodos para valorar la toxina así como evaluar su actividad, antígenos y genes que modifican como:

#### **1. Métodos que utilizan animales**

En los años 50, los investigadores descubrieron que la inyección de preparaciones que contenían la enterotoxina en las asas ileales del intestino de animales como conejos, cerdos, perros y terneras causaban una acumulación de líquido, por lo que esto permitió la valoración de la toxina colérica. Después de la exteriorización y ligadura del intestino delgado del animal, se inyecta un sobrenadante acelular en cada asa ileal y se mantiene cerrado el abdomen por un periodo de 18 horas; al

termino de este, se realiza la eutanasia y se extirpa el intestino y las asas se miden y pesan para poder determinar la cantidad de líquido acumulado debido a la estimulación de la toxina. Los resultados se expresan en el volumen de líquido por la longitud del asa intestinal como se puede observar en la tabla 7. (Ávila, 2015)

**Tabla 7: Métodos comunes para la detección de la toxina colérica**

Prueba	Sensibilidad por ml	Tipo de prueba	Objetivo específico de la prueba	Muestra estudiada
Asa ileal de conejo	30 ng	Biovaloración	Estimular la acumulación de líquido	Sobrenadante del cultivo
Valoración en conejo lactante	250 a 500 ng	Biovaloración	Estimular la acumulación de líquido	Cultivo en caldo o sobrenadante del cultivo
Prueba en la piel del conejo	0,1 a 3,5 ng	Biovaloración	Factor de permeabilidad	Sobrenadante del cultivo
Células suprarrenales Y1 de ratón	10 pg	Biovaloración	Acumulación de AMPc	Sobrenadante del cultivo
Células de ovario de hámster chino	10 pg	Biovaloración	Acumulación de AMPc	Sobrenadante del cultivo
ELISA G <sub>M1</sub>	10 pg	Inmunitaria	Subunidad B <sup>b</sup>	Sobrenadante del cultivo
Coagulación	50 ng <sup>a</sup>	Inmunitaria	Subunidad B <sup>b</sup>	Lisados del cultivo
Aglutinación inversa pasiva en látex	1 a 2 ng	Inmunitaria	Subunidad B <sup>b</sup>	Sobrenadante del cultivo
Sondas de DNA	Detecta el gen <i>ctx</i>	Genética	Gen <i>ctx</i>	DNA (improntas de colonias)
PCR	Detecta el gen <i>ctx</i>	Genética	Gen <i>ctx</i>	DNA (lisado de la célula en bruto)

<sup>a</sup> Sensibilidad para la detección de la toxina del cólera utilizando antisuero contra la enterotoxina termolábil de *E. coli*.

<sup>b</sup> Subunidad B de la molécula de la toxina del cólera.

Esta tabla ha sido adaptada de Ávila, I. G., Orozco, L., Gil, B. Z., & Félix, E. A. (2015). FACTORES DE VIRULENCIA DE *Vibrio*. *Biotecnia*, 17(2), 38. <https://doi.org/10.18633/bt.v17i2.178>

## 2. Métodos de cultivo de tejidos

La acción de la toxina sobre un cultivo celular ha permitido la investigación con éxito de las bases moleculares de la patogenicidad, además de que se pueden utilizar para detectar anticuerpos neutralizantes contra la toxina colérica. Los cultivos de las células suprarrenales Y-1 de ratón y de ovario de hámster chino han sido las pruebas modelo para la detección de la toxina colérica que están presente en los sobrenadantes de los cultivos bacterianos agregados a las células, estimulan la producción de adenilciclase, la cual eleva la concentración intracelular de AMPc; por lo que las cantidades aumentadas de este compuesto dan como resultado una respuesta estructural que se puede observar en el microscopio como células alargadas del ovario de hámster chino y células Y-1 redondeadas. Las reacciones positivas de estas pruebas se identifican mediante la neutralización de los efectos tóxicos con un antisuero de la toxina colérica. (Sánchez, 2014)

### 3. Inmunovaloración

#### ➤ ELISA

El descubrimiento de que el gangliósido  $G_{M1}$  es el receptor natural para la toxina colérica y su purificación condujo a la obtención de una prueba inmunoabsorción enzimática con captura de gangliósido para la detección de la toxina, debido a que la toxina unida a los receptores  $G_{M1}$  se detecta agregando un antisuero contra la toxina colérica seguida por antiglobulina conjugada con enzimas. ((Sánchez, 2014)

#### ➤ Aglutinación de látex

En la prueba de aglutinación de látex se utilizan anticuerpos específicos contra la toxina colérica unidos a partículas de látex. La técnica requiere de un antisuero o anticuerpo purificado para que sea efectiva. (Sánchez, 2014)

### 4. Análisis basados en el ADN

#### ➤ Sondas de ADN

Las pruebas moleculares que identifican a los microorganismos patógenos con base en las secuencias específicas de DNA tienen muchas aplicaciones en la microbiología diagnóstica y de salud pública. Las secuencias específicas de ADN en los genes que codifican la toxina colérica se han usado como sondas para detectar secuencias de ADN homólogas en aislamientos de *V. cholerae*. Primero se marca la sonda con una molécula de fácil detección, como es un radioisótopo, una enzima o un ligando, y entonces se hibrida al ADN del microorganismo de prueba. La sonda no hibridada se desecha, y la sonda hibridada remanente se detecta por medio de una prueba específica que la pone en evidencia. (Sánchez, 2014)

#### ➤ Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

En la PCR se utiliza la enzima ADN polimerasa para sintetizar o amplificar copias múltiples de una secuencia específica; la cual puede detectarse en un gel de agarosa o con sondas de ADN. La ampliación de ADN se define por la localización de 2 oligonucleótidos cortos y específicos que señalan la secuencia de interés, y son utilizados como iniciadores por la ADN polimerasa. La toxigenicidad de un aislamiento de *V. cholerae* se puede someter a prueba mediante la PCR y los iniciadores que de manera específica amplían

solamente los genes de la toxina colérica. Tiene la ventaja de ser una técnica muy rápida, ya que no requiere de cultivos puros ni organismos viables. (Salinas, 2005)

## **8. CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN**

Al tener muestras sospechosas con *V. cholerae* es necesario que se tomen medidas para una correcta manipulación, los laboratorios deben enviar todas sus muestras con sospecha de *Vibrio* con referencia y contra-referencia. Las muestras para el diagnóstico de cólera son biológicas como materia fecal o hisopado rectal y ambientales como el agua o restos de comida. (CDC, 2020)

La muestra de materia fecal debe ser recolectada en un recipiente de preservativos y detergentes seco, de boca ancha y con tapa. Es necesario que sea estéril en algunos casos el frotis rectal es más eficaz que las heces, particularmente en los pacientes adultos severamente debilitados. (CDC, 2020)

La conservación de las cepas de *Vibrio cholerae* deben mantenerse en un lugar fresco y seco, preferiblemente a una temperatura entre 2°C y 8°C para evitar la proliferación de microorganismos no deseados. Para el almacenamiento a largo plazo, se pueden utilizar técnicas como la criopreservación en nitrógeno líquido o la liofilización. En la transferencia de las cepas, se deben usar medios de cultivo apropiados para su crecimiento y asegurarse de que están estériles antes de su uso. También se debe llevar un registro detallado de la identificación de las cepas y las condiciones de almacenamiento y cultivo. (Gil, 2005)

El transporte de la muestra se debe realizar en medio de transporte Cary-Blair, en un rango entre 0-23 °C siguiendo las normas de bioseguridad establecidas, como utilizar guantes y utilizar un sistema de triple empaque. (Gil, 2005)

El medio de transporte Cary-Blair es un medio utilizado para el transporte de muestras de materia fecal y de aislamientos de microorganismos Gram negativos entéricos es adecuado. Este medio es adecuado debido a sus escasos nutrientes además de tener un pH de 8.4, mantienen al microorganismo viable y evita así su replicación. (Gil, 2005)

Luego del procesamiento de muestras, es necesario realizar una siembra masiva del aislamiento presuntivo en un medio no selectivo como es agar BHI e incubarlo de 18 a 24 horas. (Gil, 2005)

En el descarte de las cepas, se deben seguir las normas de manejo y eliminación de residuos biológicos, incluyendo la autoclavado o incineración de los materiales de cultivo contaminados antes de su eliminación. (Gil, 2005)

## CONCLUSIONES

El cólera es una enfermedad que al ser contraída, puede llegar a generar inmunidad. Es de vital importancia diferenciar correctamente los serotipos debido a que cada uno presenta un mecanismo de patogenicidad diferente, lo que podría desencadenar hasta la muerte si no es tratada de forma correcta, ya que en ocasiones la sintomatología no se reconoce al instante provocando un diagnóstico incorrecto, por ende, es de gran importancia que los hospitales estén preparados para realizar las pruebas correspondientes y realizar un diagnóstico correcto.

La clave para controlar el cólera y reducir el número de decesos por esta enfermedad consiste en adoptar un criterio multidisciplinario basado en la vigilancia, el agua, el saneamiento y la higiene, la movilización social, el tratamiento y la vacunación oral.

La vigilancia del cólera debería formar parte de un sistema integrado de vigilancia de enfermedades que incluya la recogida de datos en el ámbito local y el intercambio de información en el ámbito mundial.

La capacidad local para detectar y monitorear los casos de cólera es fundamental para un sistema de vigilancia eficaz y para la planificación de las medidas de control.

Las acciones dirigidas a mejorar las condiciones ambientales incluyen la aplicación de soluciones adaptadas y sostenibles a largo plazo en materia de agua y saneamiento para garantizar el uso de agua potable, un sistema de saneamiento básico y buenas prácticas de higiene en los focos de cólera.

## BIBLIOGRAFÍA

- (2015). DETECCIÓN DE *VIBRIO* SPP EN ALIMENTOS. [Fotografía]. xdoc. Tomado el 24 de abril del 2022, de <https://xdocs.pl/doc/deteccion-de-vibrio-spp-en-alimentos-jovm19w999ov>
- (2019). FIGURA 6.12 Modelo para evaluación de exposición a *V. cholerae* en camarones para consumo doméstico en los países en desarrollo. [Gráfico]. FAO.ORG. Tomado el 24 de abril del 2022, de <https://www.fao.org/3/ae521s/ae521s07.htm>
- Aliabad, N., Bakhshi, B., Pourshafie, M., Sharifnia, A., & Ghorbani, M. (2012). Molecular diversity of CTX prophage in *Vibrio cholerae*. *Letters in Applied Microbiology*, 55(1), 27–32. Tomado el 18 de abril del 2022, de <https://doi.org/10.1111/j.1472-765x.2012.03253.x>
- Arunava, B., & Keya, C. (2012). Molecular mechanisms of Host-*Vibrio cholerae* interaction. LAP Lambert Academic Publishing. Tomado el 23 de abril del 2022.
- Ávila, I. G., Orozco, L., Gil, B. Z., & Félix, E. A. (2015). FACTORES DE VIRULENCIA DE *Vibrio mimicus*. *Biocencia*, 17(2), 38. <https://doi.org/10.18633/bt.v17i2.178>
- Bush, L. M., & Vazquez-Pertejo, M. T. (2020). Cólera. Manual MSD versión para profesionales. Tomado el 24 de abril del 2022, de <https://www.msdmanuals.com/es/professional/enfermedades-infecciosas/bacilos-gramnegativos/c%C3%B3lera>
- Byun, R. (2008). The Evolution of Cholera - Molecular Evolution of the Pathogenic Clones of *Vibrio cholerae*. VDM Verlag Dr. Mueller E.K. Tomado el 23 de abril del 2022.
- CDC. (2000). VI. Identificación de *Vibrio cholerae* en el laboratorio. [Tesis]. Tomado el 19 de mayo del 2022, de <https://www.cdc.gov/cholera/pdf/es/identificaci%C3%B3n-de-vibrio-cholerae-en-ellaboratorio-cap%C3%ADtulo-6.pdf>
- CDC (2017). VII. Detección de la toxina del cólera. [https://www.cdc.gov/cholera/pdf/es/detecci%C3%B3n-de-la-toxina-del-c%C3%B3lera\\_cap%C3%ADtulo-7.pdf](https://www.cdc.gov/cholera/pdf/es/detecci%C3%B3n-de-la-toxina-del-c%C3%B3lera_cap%C3%ADtulo-7.pdf)
- CDC. (2020). Enfermedades infecciosas relacionadas con los viajes. Salud de los viajeros. Tomado el 19 de mayo del 2022, de

<https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2020/travel-related-infectious-diseases/cholera>

- Chow, K. H., (2017). Molecular Characterization of Rtx Toxin of *Vibrio cholerae* Causing Epidemics. BiblioBazaar. Tomado el 23 de abril del 2022.
- Cruz, Y., & Fernández, A. (2021). Resistencia antimicrobiana y factores de virulencia en aislados de *Vibrio cholerae* O1 2012–2015. SCIELO. Tomado el 18 de mayo del 2022, de [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0375-07602021000100007&script=sci\\_arttext&lng=pt](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0375-07602021000100007&script=sci_arttext&lng=pt)
- DataBio. (2018). *Vibrio cholerae* serogrupos. Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el trabajo. Tomado el 24 de abril del 2022, de <https://www.insst.es/documents/94886/353495/Vibrio+cholerae+serogrupos+O1+y+O139++-+A%C3%B1o+2019.pdf/ecc4f502-75ed-47fe-8dbf-bd8822ef4bf2?version=1.0&t=1601421346555#:~:text=Existen%20dos%20serogrupos%20capaces%20de,dos%20producen%20la%20enterotoxina%20col%C3%A9rica>
- Fernandez, F. S. (2009). COLERA Y *VIBRIO CHOLERA*E. SCIELO. Tomado el 18 de marzo del 2022, de [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0798-04772009000200006](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-04772009000200006)
- Franco Gallego, M. (2018). Factores de virulencia. Lic. en Biología Molecular 2017 [Ilustración]. DOCPLEYER. Tomado el 24 de abril del 2022, de <https://docplayer.es/56897542-Factores-de-virulencia-lic-en-biologia-molecular-2017.html>
- Gavilán, R. G. (2011). Factores ambientales vinculados con la aparición y dispersión de las epidemias de *Vibrio* en América del Sur. SCIELO PERÚ. Tomado el 20 de abril del 2022, de [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-46342011000100017#:~:text=La%20contaminaci%C3%B3n%20de%20aguas%20y,vertiginosa%20dispersi%C3%B3n%20de%20la%20enfermedad.&text=Desde%20la%20aparici%C3%B3n%20del%20c%C3%B3lera%20en%201991%20las%20infecciones%20causadas%20por%20V](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342011000100017#:~:text=La%20contaminaci%C3%B3n%20de%20aguas%20y,vertiginosa%20dispersi%C3%B3n%20de%20la%20enfermedad.&text=Desde%20la%20aparici%C3%B3n%20del%20c%C3%B3lera%20en%201991%20las%20infecciones%20causadas%20por%20V).
- Gil Quintero, N. (2005). IMPORTANCIA DE *Vibrio cholerae* Y OTROS *VIBRIOS* COMO CAUSANTES DE ETA'S. Universidad de los Andes. [Tesis]. Tomado el 19

de mayo del 2022, de

<https://repositorio.uniandes.edu.co/bitstream/handle/1992/22562/u270767.pdf>

- Gonzáles, L., & Cassanova, M. (2011). COLERA: HISTORIA Y ACTUALIDAD. SCielo. Tomado el 23 de marzo del 2022, de [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-31942011000400025](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942011000400025)
- Hlady WG, Klontz KC. (1996). La epidemiología de las infecciones por *Vibrio cholerae* en Florida, 1981-1983. J Infec Dis; 173: 1176-83. Tomado el 17 de abril del 2022.
- Ibarra, J. (1999). VIBRIOS NO EPIDÉMICOS Y **Vibrio cholerae**. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. [Tesis]. Tomado el 18 de marzo del 2022, de [https://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/anales/v60\\_n4/vibrios.htm](https://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/anales/v60_n4/vibrios.htm)
- Infomed. (2022). Cólera – Factores de riesgo y carga de morbilidad. Tomado el 20 de abril del 2022, de <https://temas.sld.cu/colera/que-es/factores-de-riesgo-y-carga-de-morbilidad/>
- INSTITUTO NACIONAL DE SALUD. (2015). Prueba de la cuerda [Ilustración]. GUIA PARA LA VIGILANCIA POR LABORATORIO DE COLERA. Tomado el 26 de mayo del 2022, de <https://www.ins.gov.co/Direcciones/Vigilancia/sivigila/FichasdeNotificacion/Gu%C3%ADa%20para%20la%20Vigilancia%20por%20laboratorio%20%20de%20colera.pdf>
- J, C., & G, B. (2017). Cholera.SEMINAR, 390(10101), 1539-1549. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30559-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30559-7)
- Kaper JB, Morris JG, Levine MM. (1995). Cólera. Clin Microbiol Rev; 8: 48-86. Tomado el 16 de abril del 2022.
- Koneman, E. W. (2017). Diagnóstico microbiológico: Texto y atlas. En Bacilos gramnegativos curvos y fermentadores oxidasa positivos: campilobacterias y vibriones: (7ed., pp. 387–396). LWW. Tomado el 18 de marzo del 2022
- Liming Bio. (2022). *Vibrio cholerae* O1/O139 Antigen Combo Rapid Test [Ilustración]. Tomado el 29 de mayo del 2022, de <https://www.limingbio.com/vibrio-cholerae-o1-o139-test-product/>
- Murray, P. R. (2021). Microbiología Médica, 9a Ed. (9.a ed.). Elsevier España, S.L.U.

- Pérez-Reytor, D., Jaña, V., Pavez, L., Navarrete, P., & García, K. (2018). Accessory Toxins of *Vibrio* Pathogens and Their Role in Epithelial Disruption During Infection. *Frontiers in Microbiology*. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02248>
- Salinas, J. (2005). CÓLERA: UNA REVISIÓN ACTUALIZADA. PARTE 1. INTRODUCCIÓN, HISTORIA, DEFINICIÓN, DIAGNÓSTICO. Universidad los Andes. Tomado el 18 de marzo del 2022, de <http://www.bionica.info/biblioteca/Salinas-Colera.pdf>
- Salinas, P. (1993). Cholera: An updated review. Part 3. Cholera complications. Treatment. Genetics of cholera. Mechanisms for the control of the epidaemia. Dialnet. Tomado el 18 de marzo del 2022, de <http://www.saber.ula.ve/handle/123456789/21731>
- Sánchez, R., & Pérez, I. (2014). CÓLERA: HISTORIA DE UN GRAN FLAGELO DE LA HUMANIDAD. *Humanidades Médicas*; 14(2):547–569. Tomado el 23 de marzo del 2022, de <http://scielo.sld.cu/pdf/hmc/v14n2/hmc18214.pdf>
- Vázquez, O. (2019). MANUAL DE PRÁCTICAS LABORATORIO DE BACTERIOLOGÍA: ACTIVIDAD DE APOYO A LA DOCENCIA. UNAM CUAUTITLÁN. [Tesis]. Tomado el 18 de marzo del 2022
- Woida, P. J. (2019, 1 enero). The *Vibrio cholerae* MARTX toxin simultaneously induces actin collapse while silencing the inflammatory response to cytoskeletal damage. *bioRxiv*. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/526616v2.full>

# ANEXOS

## ANEXO 1: AGAR TIOSULFATO CITRATO BILIS SACAROSA (TCBS)

Es un medio selectivo de diferenciación para el aislamiento y cultivo de *Vibrio cholerae* y otras especies *Vibrio* a partir de muestras clínicas y de otras clases. Cumple con los requisitos nutritivos de las especies de *Vibrio* y permite que los vibrios compitan con la flora intestinal.

En este agar, el extracto de levadura y la peptona proporcionan el nitrógeno y las vitaminas. El citrato sódico, el tiosulfato sódico, la bilis de buey y el colato son agentes selectivos que proporcionan un pH alcalino para inhibir los organismos Gram positivos y suprimir los organismos coliformes por lo que el pH del medio se incrementa para favorecer el crecimiento de *Vibrio cholerae* porque este organismo es sensible a los entornos ácidos. La alta concentración de sodio favorece el crecimiento de *Vibrio cholerae* que es halotolerante y de otras especies de *Vibrio*, cuya mayoría es halofílica. La sacarosa es un carbohidrato fermentable, y el cloruro sódico estimula el crecimiento. El tiosulfato sódico es una fuente de azufre y actúa con el citrato férrico como indicador para detectar la producción de ácido sulfhídrico. El azul de bromotimol y el azul de timol son indicadores de pH.

Fórmula (en gramos por litro)	
Extracto de levadura	5.0
Digerido pancreático de caseína	5.0
Digerido péptico de tejido animal	5.0
Citrato sódico	10.0
Tiosulfato sódico	10.0
Bilis de buey	5.0
Colato de sodio	3.0
Sacarosa	20.0 g
Cloruro sódico	10.0
Citrato férrico	1.0
Azul de bromotimol	0.04
Azul de timol	0.04
Agar	14.0
pH	8.6 ± 2



### REFERENCIA

- Becton Dickinson. (2003). BD TCBS Agar.  
<https://legacy.bd.com/europe/regulatory/Assets/IFU/HB/CE/PA/ES-PA-254432.pdf>

## ANEXO 2: AGAR MAC CONKEY

Es un medio selectivo para el aislamiento y diferenciación de *Enterobacteriaceae*.

En este agar, las peptonas proporcionan los nutrientes. Mientras que el cristal violeta presente en el medio inhibe las bacterias Gram positivas, en especial los enterococos y estafilococos. La diferenciación de los microorganismos entéricos se logra mediante la combinación de lactosa y el indicador de pH rojo neutro. Por lo que se producen colonias incoloras o de color de rosa a rojo según la capacidad del aislado para fermentar carbohidratos.

Fórmula (en gramos por litro)	
Digerido pancreático de gelatina	17.0
Digerido pancreático de caseína	1.5
Digerido péptico de tejido animal	1.5
Lactosa	10.0
Sales biliares	1.5
Cloruro sódico	5.0
Rojo neutro	0.03
Cristal violeta	0.001
Agar	13.5
pH	7.1 ± 2



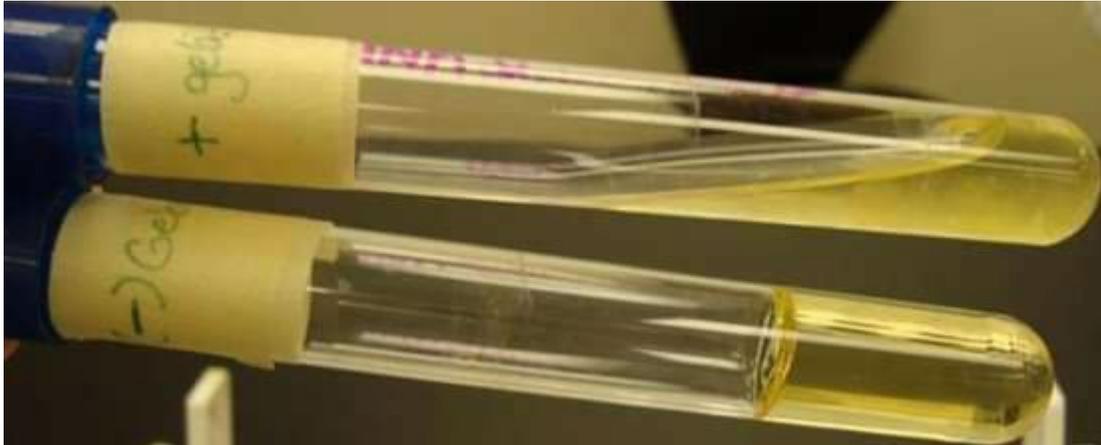
### REFERENCIA

- Becton Dickinson. (2014). BD MacConkey II Agar.

<https://www.bd.com/resource.aspx?IDX=8770>

### ANEXO 3: HIDROLISIS DE GELATINA

La gelatina es una proteína fibrosa que al enfriarse forma un gel. Ciertas bacterias tienen la habilidad para romper la molécula mediante la exoenzima gelatinasa, liberando aminoácidos que se usan como nutrientes para el microorganismo.

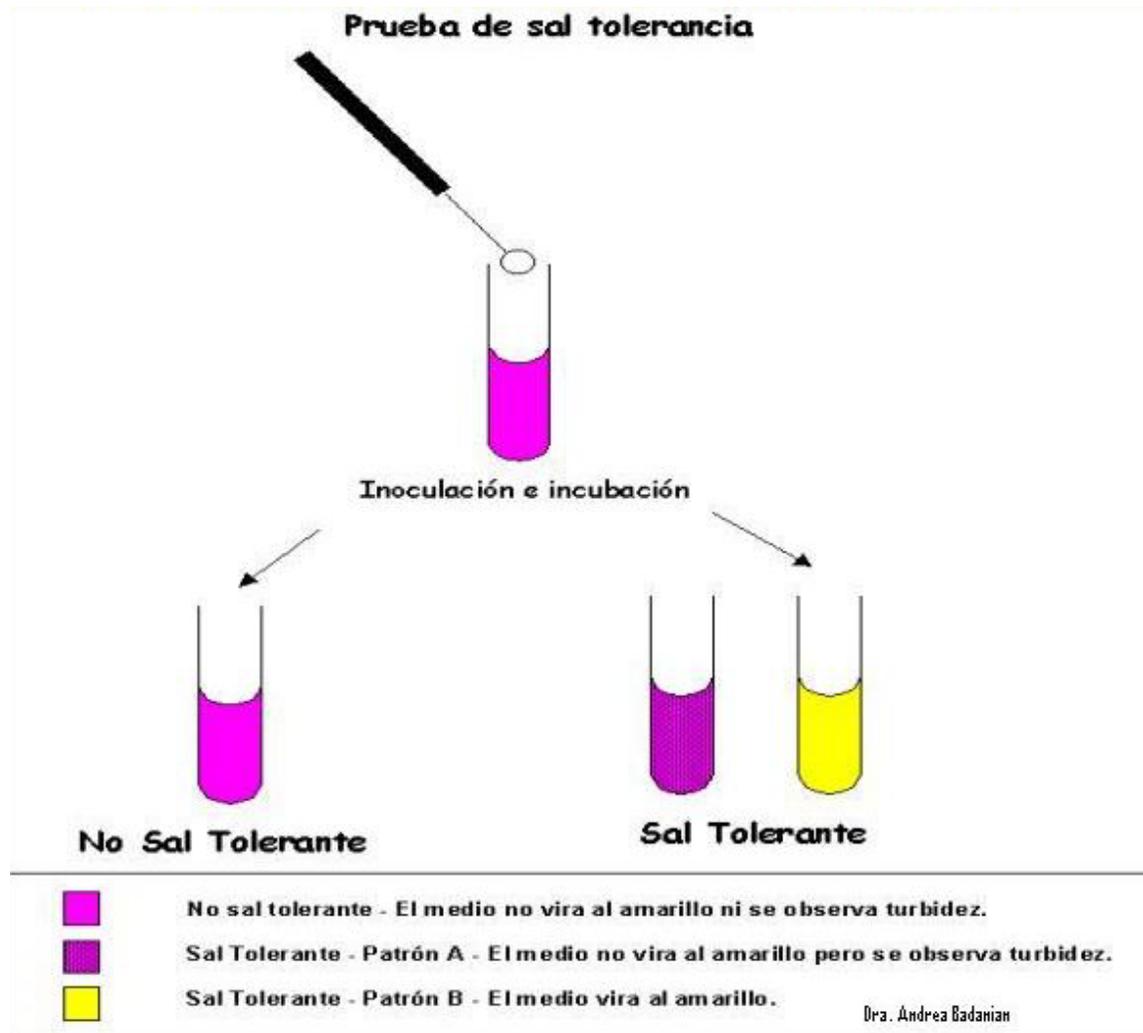


#### REFERENCIA

- Vázquez, O. (2019). MANUAL DE PRÁCTICAS LABORATORIO DE BACTERIOLOGÍA: ACTIVIDAD DE APOYO A LA DOCENCIA. UNAM CUAUTITLÁN. [Tesis].

## ANEXO 4: TOLERANCIA A LA SAL

Se basa en la capacidad de los *Enterococcus* de crecer en una concentración de 6.5 de cloruro de sodio (NaCl). Se trata de un medio de cultivo líquido que contiene, además de cloruro de sodio (NaCl), glucosa y un indicador de pH: púrpura de bromocresol.



### REFERENCIA

- Vázquez, O. (2019). MANUAL DE PRÁCTICAS LABORATORIO DE BACTERIOLOGÍA: ACTIVIDAD DE APOYO A LA DOCENCIA. UNAM CUAUTITLÁN. [Tesis].

### ANEXO 5: PRUEBA DE HILO PERLADO

Las células bacterianas se lisan por efecto del desoxicolato de sodio, el ADN liberado ocasionará que la mezcla se haga viscosa al retirar lentamente el asa se formará un hilo moco y de la mayor parte del género *Vibrio* son positivos.



### REFERENCIA

- Vázquez, O. (2019). MANUAL DE PRÁCTICAS LABORATORIO DE BACTERIOLOGÍA: ACTIVIDAD DE APOYO A LA DOCENCIA. UNAM CUAUTITLÁN. [Tesis].