

91
2ej-

11227



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Postgrado

Dirección General de Enseñanza en Salud S. S.
Curso Universitario de Especialidad
en Medicina Interna

TESIS DE POSTGRADO

KETANSERINA CONTRA LOPERAMIDA EN
EL MANEJO DE PACIENTES CON COLERA

REALIZADA POR
DR. GERMAN VARGAS AYALA
PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

Asesores de Tesis:

Dr. José Juan Lozano Nuevo
Dr. Alberto F. Rubio Guerra

México, D.F.

Febrero de 1992

32559



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

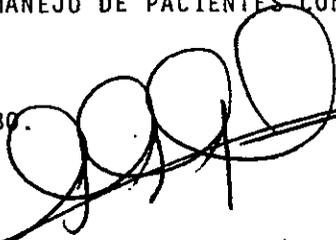
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

KETANSERINA CONTRA LOPERAMIDA EN
EL MANEJO DE PACIENTES CON COLERA

VO. BO.



DR. JOSE JUAN LOZANO NUEVO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO
DE MEDICINA INTERNA
JEFE DE ENSEÑANZA



VO. BO.



DR. ALBERTO F. RUBIO GUERRA
JEFE DEL SERVICIO DE
MEDICINA INTERNA

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE TICOMAN

MEXICO, D.F., FEBRERO DE 1994.

AGRADECIMIENTO

A mi Madre Guadalupe que soñó con este momento y no lo vio realizado.

A Guadalupe y Germán que supieron comprender mis ausencias y cambios de carácter, gracias por su paciencia y amor.

A mis maestros por dar todo de sí y enriquecer mis conocimientos.

A todos los que creyeron en mí

" G r a c i a s "

I N D I C E

RESUMEN	1
SUMMARY	2
INTRODUCCION	3
OBJETIVO	12
JUSTIFICACION	13
HIPOTESIS	14
MATERIAL Y METODO	15
CRITERIOS	16
TIPO DE INVESTIGACION	17
METODO ESTADISTICO	18
RESULTADOS	19
DISCUSION	20
CONCLUSIONES	23
BIBLIOGRAFIA	34

R E S U M E N

En el presente estudio se evaluó la utilidad de la ketanserina y Loperamida, 2 fármacos que bloquean la tóxima del cólera al evitar la producción de PGG2 mediador final de la diarrea secretoria.

En los resultados se encontró una resolución más rápida de síndrome secretorio en el grupo manejado con loperamida (4 horas). -- Con 3 días de hospitalización y 4 casos de falla renal aguda, mientras que el grupo de la ketanserina se encontró una reducción significativa de la falla renal aguda (P 0.025). Con 2 días de hospitalización y una resolución del cuadro secretorio en 8 horas.

Nuestros resultados apoyan el uso de estos medicamentos en el tratamiento de pacientes con cólera.

S U M M A R Y

In this study we assessed the utility of ketanserine and Loperamide - Two drugs that block the Cholera's toxin pathway. In the treatment of patients with that disease.

We found a faster resolution of the secretory syndrome in the --- Loperamide's group (4 hrs), with 3 days of hospitalitation and 4 -- cases of acute renal failure, while in the ketanserine's group we found a significant reduction of acute renal failure (P 0.025), with 2 -- days of hospitalitation, and the resolution of secretory syndrome in 8 hour.

Our result support the use of those drugs in the treatment of --- cholera.

KETANSERINA CONTRA LOPERAMIDA EN EL MANEJO DE PACIENTES CON COLERA

INTRODUCCION

El Cólera es un padecimiento conocido desde la más remota antigüedad tanto en su expresión clínica como en sus características epidemiológicas. Fue atribuido a muy diversas causas de acuerdo a las teorías prevalecientes en cada época, la salud y la enfermedad, el contagio de un individuo sano por un enfermo (1). Por ejemplo para SCHOLEIN médico Alemán del siglo XIX, el contagio se originaba por agentes deletéreos - del cuerpo que exitaban la enfermedad y que si pasaban a otro organismo estimularían el desarrollo de la misma enfermedad, posteriormente añade que el contagio surge de enfermedades espontáneas cuya fuente son los - humores Acrinos, los que son desajustes de las propiedades químicas del cuerpo (1). Así mismo distinguía dos aspectos de contagio:

- a) Las bases o materias de contagio
- b) El principio activo o etéreo, en donde la materia de contagio ocurría en forma de gotitas, vapores o gases (1).

Por esas mismas épocas el médico Británico JOHN SNOW que entre otras actividades era el partero de la Reyna Victoria, había concluido que el veneno del Cólera pasaba de una persona a otra a través del aparato digestivo, lo que desde aquel entonces dio en llamarse la vía-oro-fecal. Pues bien SNOW preocupado por las grandes epidemias de Cólera que azotaban Inglaterra, como la de la calle GOLDEN SQUARE con 500 defunciones, en donde realizó un estudio minucioso de lo que ahí ocurría y observó que - ciertas familias eran afectadas más que otras, aparentemente en igualdad

de condiciones de vida, descubriendo que la diferencia era la fuente de abasto de agua potable. (1, 2).

Por lo que SNOW publica en 1855 las bases epidemiológicas del cólera en donde establece que la enfermedad ocurre por la ingesta de alimentos y agua contaminada " enterica " y además presenta variaciones estacionales de altas y bajas, que la propagación endémica y epidémica en -- grandes comunidades resulta en pequeños brotes sucesivos, se disemina a través de los caminos de mayor tránsito, nunca tan rápido como lo hacen las personas, sino más bien despacio, cuando cruza hacia un sitio virgen se observa primero en los puertos, jamás ataca a los tripulantes de los barcos que han dejado países libres de cólera hacia países en donde prevalente, más bien cuando han entrado a puerto o arribado a sus costas. Su camino exacto entre un pueblo y otro no siempre puede ser trazado, -- pero nunca ha aparecido en sitios en los que no haya podido ser llevado por el tránsito de personas (1, 2).

El agente causal del cólera es el *Vibrio Cholerae* o *Vibrio Comma* -- llamado así por su forma encorbada atribuyéndose su descubrimiento al médico Alemán Robert Koch en 1833 al poder aislar el germen en los cadáveres de personas muertas por cólera en Egipto y la India, aunque cabe recalcar que el primero en descubrirlo fue el holandés Anton Van Leveenhock hacia el año de 1600 (3).

Entre los más de 100 agentes microbianos productores de diarrea en el humano *Vibrio Cholerae* se distingue por la severidad de los cuadros. La enfermedad es nativa del Delta del Ganges río sagrado de los Indus, conociéndose descripciones de cuadros clínicos semejantes de la enfermedad en los escritos de Hipócrates. Thomas Sydenham en el siglo XIX acuñó el término de cólera morbus para distinguirlo del cólera sinónimo de

ira o enojo (1, 2).

El *Vibrio Cholerae* es un bacilo aerobio Gram negativo, curvo de extremidades redondeadas en uno de los cuales presenta un flagelo que le confiere extrema movilidad, dicho organelo también le sirve como medio de fijación al intestino para evitar ser arrastrado por los líquidos y la peristalsis intestinal, es oxidasa positivo al 2, 4 diamino 6, 7 disopropil-pteridina (0-129), que lo diferencia de los otros gérmenes gram negativos oxidasa positivos (4, 5)..

Pertenece a la familia vibrionasae, filogenéticamente cercana a las enterobacterias, posee más de 90 serogrupos pero sólo el serogrupo O1 - puede ocasionar cólera (Gráfica 1, 2). Esta clasificación se realiza en base a los antígenos somáticos "O". Mientras que el no O1 eventualmente puede causar enfermedad diarréica, así mismo *Vibrio Cholerae* presenta 2 biotipos " el Clásico y el Tor " distinción otorgada por las características del fago y la presencia de hemolisinas. Dentro de cada biotipo hay 3 serotipos que son el INABA, OGAWA E HIKOJIMA (figura 1), siendo el responsable de las últimas pandemias el O1 (cuadro 1) (6).

La enfermedad hace su primera aparición en tierras Americanas en el año 1833 por 2 vías aparentes. 1) Nueva Orleans-La Habana-Yucatán y 2) Nueva Orleans-Texas-Coahuila-Tamaulipas; desde donde se disemina a toda la República Mexicana ocurriendo en el periodo 1833-1850 14,000 defunciones (2).

La 7a. pandemia tiene su origen en Sulawesi Indonesia en 1961 pasando por Asia oriental en 1963, la India y URSS en 1964, Irán, Iraq en --- 1966, Africa oriental en 1973, Iberia, Italia y Japón en 1977 y finalmente haciendo su aparición en tierras Americanas en 1991 en Chancay población costera del Perú, donde causó una gran morbimortalidad (6, 7).

Dos meses después hace su aparición en nuestro País en una población -- del sureste del Estado de México (7, 8).

El cólera ha sido reconocido históricamente como uno de los azotes de la humanidad, causando tasas de letalidad elevadas hasta de un 50% la cual ha disminuido drásticamente al 1-2% gracias a los adelantos en sumanejo. Otras características de importancia de este padecimiento es su forma de presentación (9).

- a) Casos importados
- b) Casos aislados
- c) Epidemias de evolución lenta
- d) Epidemias explosivas

Siendo las primeras de fácil control, mientras que las segundas son reconocidas fácilmente por la gran cantidad de casos que aparecen en -- corto tiempo (9).

El hombre es el único reservorio natural, sin embargo recientes observaciones tanto en Estados Unidos como en Australia, sugieren la existencia de otros reservorios naturales (2).

La transmisión se realiza en un ciclo-hombre-medio ambiente hombre, desconociéndose como sobrevive el microorganismo durante los periodos - interepidémicos, así mismo la viabilidad en el medio ambiente es variable y depende de las condiciones de éste (cuadro 2) (3).

Otras de sus características epidemiológicas que intervienen en la - epidemiología del cólera es la presencia de portadores asintómicos -- (como la infección de vías biliares crónicas) o de reservorios a través de esteros y aguas salinas. Lo que le da la característica de ser - un agente marino (3).

La susceptibilidad de padecer la enfermedad es variable, por ejemplo la acidez gástrica " Hiperclorhidria " es una barrera protectora, a un

PH de 5 es necesario un inóculo de 109 microorganismos para causar la enfermedad, por otro lado el vibrio es muy susceptible a la desecación desinfectantes como el cloro, la cantidad y calidad de alimentos contenidos en la cámara gástrica, la lactancia materna también confiere cierta protección del tipo inmunológica. La edad es otro de los factores importantes, siendo la edad media el primer grupo de choque y con prevalencia en el sexo masculino con cuadros más severos conjuntamente con niños menores de 2-8 años (4), aunque nuestro grupo ha reportado casos más severos en personas ancianas (10).

Una vez que el vibrión logra pasar la barrera gástrica y se instala en el intestino delgado proximal y después de un periodo de incubación - relativamente corto (horas hasta 5 días) periodo durante el cual el paciente puede presentar sintomatología, la cual se caracteriza por anorexia, irritabilidad, malestar abdominal y finalmente se presenta el despeñe diarreico en forma brusca, el cual se caracteriza por ser líquido, -- abundante de color café hasta la segunda o tercera evacuación, posteriormente tornándose de características " AGUA DE ARROZ " y que no es cosa - más que detritus mucosos y muchas veces se acompaña de " Olor a pescado " el número es variable de 10-20 en horas, acompañándose también de una -- emesis profusa líquida, ambas eliminan una gran cantidad de vibriones altamente infectantes, y la cantidad total de líquido va de 8-12 litros en 24 horas, siendo este hiperosmolar con respecto al plasma con relación - al bicarbonato y potasio. Esta gran pérdida de líquidos y electrolitos condiciona una deshidratación severa que de no tratarse rápidamente origina choque hipovolémico, falla renal, acidosis metabólica, pulmón de -- choque y muerte, así mismo las alteraciones del sensorio son variables - dependiendo de la severidad del cuadro, como inquietud, somnolencia, coma (cuadro 3) (3, 4, 5, 6).

Con respecto a su fisiopatología el vibrio cholerae se caracteriza por la producción de una enterotoxina termolábil la cual es la responsable directa del cuadro diarreico, dicha tóxina es un polipeptido de 75 KD la cual a su vez está compuesta por 2 subunidades; la subunidad A de 45 KD y de 5 a 7 subunidades B de 5 KD cada una, otra característica de ésta enterotoxina es la semejanza tanto funcional como estructural con la tóxina elaborada por Escherichia Coli (4, 5,10) (figura 2).

Una vez que la tóxina se une al enterocito esta unión es irreversible y para ello ocurren los siguientes eventos en la genesis de la diarrea secretoria.

La unión de la tóxina al enterocito es a través de los enlaces multivalentes de la subunidad B con las cadenas del Sialomonogangliósido GMI localizado en la superficie del mismo, lo que condiciona modificaciones estructurales de la tóxina, y esto permite poner en contacto a la subunidad A con la membrana celular a través de las superficies hidrofóbicas de ambas estructuras, posterior a esto se presenta una disociación de las subunidades con la consecuente penetración de la subunidad A y estimulación final de la adenil ciclasa la cual a su vez incrementa los niveles de AMPc, este aumento en los nucleótidos cíclicos se traduce finalmente en un incremento de la secreción de sodio, cloro y bicarbonato bloqueándose además la reabsorción de estos mismos, ya que el agua se moviliza pasivamente de acuerdo a los gradientes de concentración para mantener la osmolaridad. (11). Que al acumularse en la luz intestinal y exceder la capacidad de retención del colón se produce la diarrea, llevando al paciente a las alteraciones hidroelectrolíticas, hemodinámicas y metabólicas ya mencionadas (3, 4, 5, 6) (figura 3).

El conocimiento cada vez más profundo de la fisiopatología del cólera, ha demostrado que la toxina del cólera incrementa la producción de sustancias vasoactivas a nivel intestinal, tales como la serotonina -- (5 HT) por parte de las células enterocromafines del intestino delgado así mismo esta 5 HT tiene la capacidad mediante estimulación de receptores tipo 2 de la 5 HT (5 HT2), localizados a nivel intestinal y de -- los 5 HT3 localizados en estructuras neuronales, de estimular la producción de prostaglandinas P_gE₂, mismas que constituyen el mediador final de la diarrea secretoria (11, 12, 13).

Dicho evento puede ser bloqueado de forma radical mediante el uso de bloqueadores específicos para los receptores 2 y 3 de la 5 HT como son la Ketanserina y el Tropisetron respectivamente (11, 12, 14).

Así mismo se afirma también que los nucleótidos cíclicos en conjunto con el calcio juegan un papel predominante en el transporte de iones de calcio en el enterocito, por lo que es lícito pensar que la diarrea secretoria puede ser el resultado de un factor etiológico que eleva las concentraciones de calcio intracelular en el enterocito, ya que la mayoría de los secretagogos intestinales tales como la 5 HT, substancia P, Neurotensinas y Acetilcolina dependen de las vías del Calcio (11).

También se ha implicado la participación de las Encefalinas como es el caso de la Leu-Encefalina que estimula la motilidad vía central, y que el empleo de su antagonista específico la Met-Encefalina la cual la inhibe a través de mecanismos periféricos poco conocidos. (15).

Siendo sin duda lo más reciente la presencia de otras 2 toxinas del cólera la número 2 conocida como ZOT y que aparentemente es la responsable de las diarreas residuales que ocurren en aquellos pacientes que han sido inmunizados previamente, la característica fisiopatológica es el --

de incrementar la permeabilidad de la mucosa ileal, alterando las uniones intercelulares a través de las cuales escapan agua y electrolitos - (15).

La tercera tóxima ACE (enterotóxima accesoria del cólera) y que se describe fisiopatológicamente al incrementar las corrientes de los cortos circuitos causando secreción fluida. El gen que codifica ACE se encuentra inmediatamente por arriba del gen que codifica la tóxima del cólera y ZOT. (16).

Conociendo lo anterior podrían emplearse una gran cantidad de fármacos con la finalidad de proporcionar un mejor tratamiento a los pacientes con cólera, como son los que a continuación se enumeran de acuerdo a sus propiedades farmacológicas principalmente como antisecretagogos.

1) Opioides: Entre los cuales destacan la Morfina, Loperamida y Lindamidina los cuales inhiben la secreción inducida por PgE₂, acetilcolina y la tóxima del cólera, la loperamida además tiene la característica de incrementar la frecuencia del complejo motor migratorio interdigestivo - aumentando con ello el tiempo de tránsito en el yeyuno hasta en un 50% incrementa el tono del esfínter anal e inhibe su relajación en respuesta a la distensión rectal. Aunque algunos autores afirman que con esta serie de eventos se prolonga la forma invasiva de la diarrea y que su empleo debe ser prescrito en estas patologías (11).

Por otro lado otros autores han demostrado la efectividad de la loperamida en la diarrea del viajero administrada conjuntamente con los antibióticos del tipo de TMP-SMZ (16, 17, 18).

2) Calcioantagonistas: En los cuales el verapamil administrado intravenosamente incrementa la absorción de agua a nivel de ileon, mientras - que su administración vía oral la favorece a nivel de colon, la nifedi-

pina una dehidropiridina incrementa la absorción de sodio y agua. El mecanismo de acción es bloqueando los canales de calcio que se localizan a nivel de la membrana basolateral del ileon (11).

3) Agonistas alfa 2: Como la Clonidina el cual favorece la reabsorción de sodio y cloro e inhibe la secreción de los mismos (11).

4) Antiinflamatorios: Como la indometacina y la cloroquina con mecanismo de acción semejante al anterior (11).

5) Hormonas: La somatostatina y sus analogos, que muestran un poderoso efecto antisecretagogo como en los casos de cólera asiático, pancreático o en la diarrea inducida por PgE2 y 5 HT (11).

Estudio previo de nuestro grupo han demostrado la efectividad de -- los bloqueadores 5HT2 (Ketanserina) y Loperamida en el manejo de pacientes con cólera.

O B J E T I V O

- 1.- Evaluar la efectividad de la Ketanserina y loperamida en el control del cuadro diarreico en pacientes con cólera.
- 2.- Evaluar la efectividad de la Ketanserina y loperamida en la disminución de las complicaciones en los pacientes con cólera.
- 3.- Determinar la presencia de fenómenos secundarios con la administración de ambos medicamentos.

J U S T I F I C A C I O N

El cólera es una entidad clínica actualmente endémica en nuestro medio, que se caracteriza por la presencia de evacuaciones líquidas abundantes, acompañadas de vómito que en pocas horas puede condicionar severas alteraciones hemodinámicas caracterizadas por hipotensión y muerte, o bien, por la presencia de complicaciones severas como son la insuficiencia renal aguda, insuficiencia respiratoria progresiva del adulto, lo que incrementa la morbimortalidad y con ello una estancia hospitalaria más prolongada dentro de las unidades de cuidados intensivos.

Por lo que el empleo de fármacos del tipo de los antisecretagogos como los antagonistas de los receptores 5HT o bien los bloqueadores de la PGE2 como es el caso de la loperamida, está plenamente justificado en pacientes con cólera tanto para un mejor y rápido tratamiento así como para evitar la presencia de complicaciones que pueden ser fatales.

H I P O T E S I S

La loperamida es más efectiva que la Ketanserina para disminuir la diarrea en pacientes con cólera evitando además la presencia de complicaciones.

HIPOTESIS ALTERNA:

La loperamida y ketanserina no son efectivas en el manejo de pacientes con cólera.

MATERIAL Y METODO

En el estudio se incluyeron a 25 pacientes con el diagnóstico tanto clínico como bacteriológico de cólera (cultivos positivos a *Vibrio Cholerae* biotipo O1 el TOR) todos ellos presentaron alteraciones hemodinámicas importantes caracterizadas por choque hipovolémico G III-IV, a los cuales se les monitorizó hemodinámicamente mediante presión venosa central (PVC) a través de cateter central colocado mediante punción subclavia, a los cuales se les dividió en 2 grupos.

- 1) Grupo A: Con 12 pacientes 10 hombres y 2 mujeres con edades entre los 16 a 65 años a los cuales además de la administración de líquidos y antibiotico-terapia específica se les administró ketanserina un bloqueador específico de 5HT a dosis de 40 mg/V.O. cada 8 horas durante un lapso de 72 horas.
- 2) Grupo B: Con 13 pacientes 6 hombres y 7 mujeres con edades entre los 15 a 62 años a los cuales además de la terapia habitual, se agregó un fármaco antisecretagogo como es la loperamida a dosis de 2 mg/ VO cada 12 horas por 72 horas.

A todos además del monitoreo hemodinámico, se determinaron electrolitos séricos, química sanguínea, biometría hemática completa, coproparasitoscópicos en serie de III, cada 24 horas.

La terapia de rehidratación se administró de acuerdo a los parámetros hemodinámicos así como a los estipulados por la OMS (cuadro 4). Al igual que los antibióticos administrados todos los pacientes fueron manejados en la unidad de cuidados intensivos con monitorización estrecha de parámetros hemodinámicos y renales.

C R I T E R I O S

CRITERIOS DE INCLUSION:

Todos los pacientes por arriba de 14 años vírgenes al tratamiento

CRITERIOS DE NO INCLUSION:

- 1) Gastroenteritis de cualquier otra etiología.
- 2) Pacientes con cólera tratados previamente a su arribo hospitalario.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

- 1) Pacientes con cólera que no completen el esquema de tratamiento
- 2) Aquellos pacientes que presenten reacciones adversas a los fármacos utilizados en el estudio.
- 3) Pacientes a quienes se les descarte el cólera.

TIPO DE INVESTIGACION

- 1) Experimental
- 2) Longitudinal
- 3) Prospectivo
- 4) Comparativo
- 5) Abierto

METODO ESTADISTICO

De acuerdo al tipo de estudio y tamaño de la muestra el método estadístico específico es el de la χ^2 (Chi-cuadrada) para - muestras pareadas.

R E S U L T A D O S

- 1) Grupo A: Al cual se administro ketanserina como bloqueador especifico de 5 HT2 en los 12 pacientes se presento un control más tardio del síndrome diarreico el cual se caracterizó por ser mayor de 4 -- horas pero menor de 8, así mismo fue patente la disminución de los días de hospitalización con un promedio de 48 horas, por otro lado -- también pudo observarse la ausencia significativa de falla renal aguda en este grupo (P.0.025) y únicamente cabe mencionar la presencia de evacuaciones diarreicas en 2 pacientes por un lapso mayor de 24 horas.

- 2) Grupo B: Al cual se le administró loperamida como antisecretagogo, -- en el cual pudo observarse una resolución más rápida del síndrome -- secretorio en los 13 pacientes, el cual se caracterizó por ser menor de 4 horas después de haberse iniciado el tratamiento, lo cual obviamente tambien disminuye el tiempo de hospitalización a 72 horas. En este grupo se presentaron 4 pacientes con datos clínicos de falla renal aguda, la cual fue determinada por la presencia de cifras séricas de creatinina igual o mayor de 2 mg/dl, ninguno amerito de proceso -- dialitico. (gráfica 3).

D I S C U S I O N

El cólera llega a nuestro país en abril de 1991 después de haber -- estado ausente por más de un siglo, siendo el biotipo O1 el TOR el responsable de los brotes endémicos registrados en nuestro país y en nuestra delegación política Gustavo A. Madero en el Distrito Federal.

Se caracteriza por ser una patología con gran impacto social sobre todo en aquellos países subdesarrollados donde prevalece el déficit de infraestructura sanitaria, aunado a la terrible ignorancia médica de sus habitantes, por lo que la base en el control y tratamiento de esta enfermedad se encamina a mejorar tales deficiencias con la aplicación de medidas higiénico dietéticas tan simples como la ebullición del agua de consumo o la potabilización de la misma mediante procesos químicos, el manejo adecuado de excretas, lavado de manos, consumo de frutas y verduras así como producto marinos bien cocinados (2, 3, 7).

Observándose que con estas reglas sencillas son adecuadas para un -- buen control de los brotes epidémicos ya que lo contrario se ha presentado con los famosos, cercos sanitarios, cuarentenas, quimioprofilaxis masivas e inmunizaciones (3, 19).

El tratamiento específico recomendado de la enfermedad consiste en -- la reposición adecuada de líquidos y electrolitos por vía oral como se -- especifica en los (cuadros 4, 5) de acuerdo a las especificaciones de la OMS (3). En donde se inicia mediante administración de electrolitos orales en los casos leves a moderados y por vía parenteral a base de lactato ringer, solución Hartman o en su defecto fisiológica en los casos --

moderados y severos, además de la corrección de la acidosis u otras complicaciones cuando estas se presentan (3).

El uso de antibióticos específicos en el cólera se lleva a cabo con la finalidad de acortar el período de eliminación de las bacterias de 2 a 3 días ya que de lo contrario se puede prolongar hasta 3 semanas o en su defecto permanecer como portador asintomático, por otro lado el empleo de estos fármacos acorta y atenúa la evolución de la enfermedad.

Los antibióticos recomendados son los que se ilustran en el (cuadro 6). Recalcando la existencia de cepas resistentes sobre todo a las tetraciclinas y sus derivados como lo han reportado los grupos de Villahermosa, Puebla/INDRE y nuestro grupo, en donde las quinolonas de tercera generación presentaron alta efectividad en tales pacientes (18,19,20).

Con el manejo antes mencionado la mortalidad se ha reducido drásticamente hasta el 1%, cifras muy por debajo de las reportadas por otros países como el Perú y Panama (4, 21).

En el manejo habitual de los pacientes con cólera así como en otras patologías diarreicas no se recomienda el empleo de antidiarreicos como es el caso de la loperamida y que como ya se ha demostrado ampliamente es un antisecretagogo al inhibir la formación de la PgE2 (11). Ya que se mencionaba que aumentaba el tiempo de contacto de la tóxina con la mucosa intestinal y por otro lado favorecer la invasión de las enterobacterias - sin embargo cabe mencionar que una vez que la tóxina del cólera se ha unido a los monosialogangliósidos GMI del enterocito es irreversible, y por otro el empleo de antibióticos específicos para la erradicación del vibrión frena la producción de tóxicos de novo, asimismo la utilidad de la loperamida en la diarrea del viajero esta ampliamente demostrada, sin la presencia de fenómenos adversos.

Dado que la loperamida bloquea la producción de la PGE2 como mediador final de la diarrea secretoria inducida por la toxina del cólera, - su empleo está justificado, ya que solo modifica los eventos fisiopatológicos que ocurren en este padecimiento y de esta forma disminuir la - pérdida de líquidos y electrolitos y sus complicaciones.

En nuestro estudio tanto la ketanserina bloqueador específico 5 --- HT2 y finalmente de la producción de PGE2, y la loperamida fueron de utilidad en el manejo de pacientes con cólera tanto en disminuir el cuadro diarreico y las complicaciones inherentes a él.

La prevención de la falla renal aguda aparentemente por 2 eventos.

- 1) Frenar la secreción de agua y electrolitos.
- 2) Incrementar el flujo sanguíneo renal.

C O N C L U S I O N E S

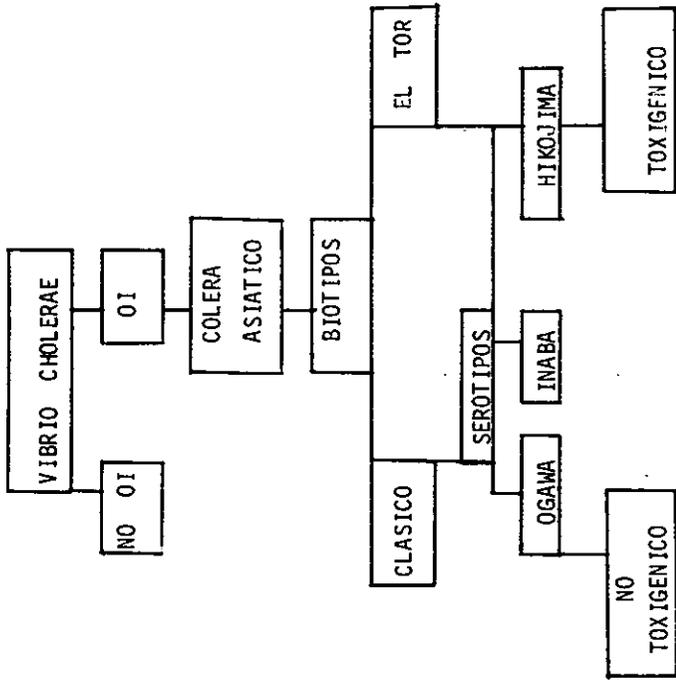
Definitivamente las estrategias en el control y tratamiento del cólera son fundamentales para evitar los brotes epidémicos, y para ello es fundamental incrementar el fomento para la educación de la salud de nuestra población así mismo de capital importancia es el modificar, --- crear e incrementar la infraestructura sanitaria de las comunidades con lo que se evitaría definitivamente la propagación de la enfermedad.

Por otro lado el tratamiento específico a base de soluciones cristaloideas y antibioticoterapia, es vital en dicha patología y de acuerdo con los resultados obtenidos en nuestro y reporte de trabajos previos, - el empleo de agentes antisecretagogos está justificado, ya que al bloquear la hipersecreción intestinal inducida por la toxina del cólera, -- mejoran el cuadro y por ende disminuyen la morbimortalidad en este tipo de pacientes, con ello permitiendo un tratamiento más específico y dirigido al cuadro enteral.

Nuestros resultados evalúan el empleo de estos 2 fármacos que bloquean las vías fisiopatológicas del cólera, por mecanismos distintos ya mencionados, queando demostrado y justificado su empleo en pacientes -- con cólera.

Y quedando unicamente por demostrar que si la combinación de ambos fármacos es más eficaz que el empleo por separado de los mismos.

FIGURA 1



C U A D R O 1

EVOLUCION DE LAS PANDEMIAS DE COLERA

	1917-1991	
Primera	1817-1823	
Segunda	1826-1837	Afectó México
Tercera	1846-1862	Afectó México
Cuarta	1864-1875	
Quinta	1887-1896	
Sexta	1902-1923	
Séptima	1961-1991	Continúa

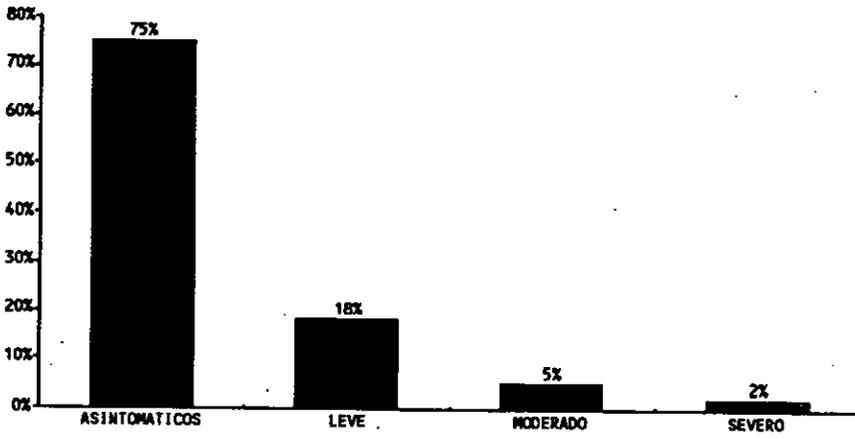
TABLA QUE MUESTRA LA VIABILIDAD DEL V. CHOLERAE EN LOS ALIMENTOS

ALIMENTO	SOBREVIDA A 30-31 GC
Comida cocinada	2-5
Vegetales frescos	1-7
Pescados y mariscos	2-5
Fruta fresca	1-3
Leche y lácteos	7-12
Agua	7-13

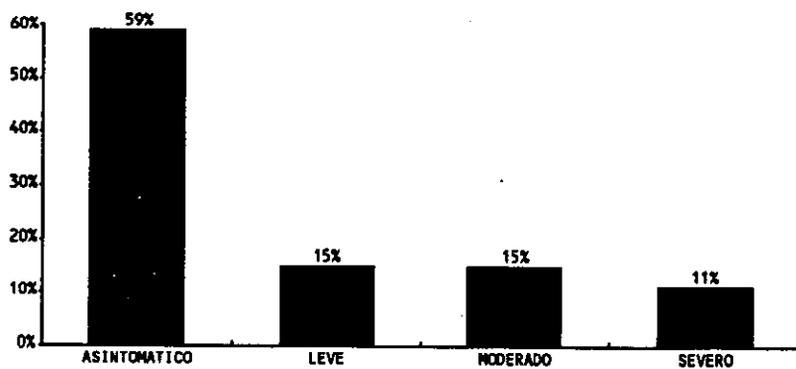
Expresado en días

GRAFICA # 1

COMPORTAMIENTO CLINICO DE V. CHOLERAE EL TOR



GRAFICA # 2
COMPORTAMIENTO CLINICO DE V. CHOLERAE CLASICO



C U A D R O 3

SIGNOS Y SINTOMAS EN EL COLERA

GASTROINTESTINALES

Anorexia

Emesis

Diarrea sin tenesmo

Calambres abdominales

HEMODINAMICOS Y RENALES

Ojos hundidos

Manos de lavandera

Acrocianosis

Pulso filiforme

Retardo llenado capilar

Oliguria

Hipotensión arterial

Sed

Deshidratación

METABOLICOS

Acidosis metabólica

Hiperglucemia

Hipoglucemia

ESTADO MENTAL

Inquietud

Obnubilación

Lucidez

GENERALES

Febrícula

Fiebre

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

C U A D R O 4

COMPOSICION ELECTROLITICA DE LAS EVACUACIONES DIARREICAS DE PACIENTES
CON COLERA Y COMPOSICION DE LAS SOLUCIONES REHIDRATANTES

	Na ⁺ mEq/l	K ⁺ mEq/l	Cl ⁻ mEq/l	Base mEq/l	Glucosa
Evacuaciones cólera adultos	135	15	100	45	
Niños	105	25	90	30	
Soluciones Orales WHO-ORS	90	20	80	30	20
Rehidratación	75	20	80	30	25
Lactato Ringer IV	130	4	109	28	

WHO: ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

ORS: SALES DE REHIDRATACION ORAL

C U A D R O 5

GUIA PARA EL TRATAMIENTO INTRAVENOSO DE PACIENTES
CON DESHIDRATACION SEVERA

E D A D	PRIMERO DAR 30 ml/kg	DESPUES 70 ml/kg
Infantes menores de 12 meses	1 Hora	5 Horas
Niños y Adultos	30 Minutos	2.5 Horas

C U A D R O 6

ANTIBIOTICOS PARA EL TRATAMIENTO DEL COLERA

	ANTIBIOTICOS	ADMINISTRACION	D O S I S	
			NIROS	ADULTOS
1a. Linea	Tetraciclina	c/6 h X 3 dfas	12.5 mg/kg	500 mg c/8 h.
	Doxicilina	monodosis	6 mg/kg	300 mg
Resistencia	Eritromicina	c/ 6 h adulto		250 mg
a tetraciclina		c/ 8 h niño		
		Por 3 dfas		
	TMP/ SMZ	c/ 12 h 3 dfas	5 mg TMP	160 mg TMP
			25 mg SMZ	800 mg SMZ
	FURAZOLIDONA	c/ 8 h 3 dfas	1.25 mg/kg	100 mg

TMP: Trimetroprim

SMZ: Sulfametoxazol

B I B L I O G R A F I A

- 1.- E. GUXNEY CLARK Y ANNA GELMAN. El desafio de la epidemiología. OPS 88; 194-201.
- 2.- JORGE FERNANDEZ DE CASTRO. El cólera una plaga rediviva. Gaceta Medica de México. 91; 127: 395-398.
- 3.- EMILIO HERRERA BASTO, JOSE IGNACIO SANTOS. ¿ Existe riesgo de cólera en México ? Boletín Hosp. Inf. de México. 91; 48: 227-229.
- 4.- DAVID L. AND COLS. Cholera in the American. Guidelines for clinician. Jama 92; 267: 1495-1499.
- 5.- CARLOS R. PACHECO Y COLS. Cólera. Gaceta Medica de México. 91; -- 127: 419-421.
- 6.- LUIS ANTONIO LEZAMA Y COLS. Cólera en Pediatría. Bol. Med. Hosp. Infan. de México. 93; 50: 671-677.
- 7.- ALLEN A. RIES AND COLS. Cholera in Piura, Peru: A modern urban -- epidemic. The Journal of Infectious Dis. 92; 166: 1429-1433.
- 8.- JOHN D. CLEMENS AND COL. Breast Feeding and the risk of severe -- cholera in rural bangladeshi children. American Journal of Epidemiology. 90; 131: 400-411.
- 9.- El Cólera: Lecciones aprendidas en Africa. Bol. Salud de Panama. 92; 113: 163-164.
- 10.- ALBERTO F. RUBIO Y COLS. Utilidad de la loperamida en el manejo - de pacientes con cólera. Rev. Med. Medicina Interna de México. 93; 9.
- 11.- CHARLES C. J. CARPENTER. The treatment of cholera: Clinical science at the bedside. The Journal of Infectious Diseases. 92; 166: 2-14.

- 12.- RICHARD AWAD Y COLS. Diarrea y Motilidad. Revista Medica del Hosp. General de México. 91; 54: 179-189.
- 13.- BLEUBER E. HORINA G. 5 HT2 AND 4 HT3 Receptor subtypes mediate cholera toxin induced intestinal fluid secretion in the rat. Gastroenterology. 90; 163: 1235-1242.
- 14.- SORBE B. BERGLIND AM. Tropisetron a new 5 HT3-receptor antagonist in the prevention of radiation-induced nausea, vomiting and diarrhoea. Drugs 92; 43; Suppl 3: 33-9.
- 15.- BRAUMER P. Effects of acetorphan and enkephalinase inhibitor, on experimental and acute diarrhoea. Gut 92; 33 (6) 753-758.
- 16.- SHERWOOD L. GORBACH, M.D. Travelers' Diarrhea. The New England -- Journal of Medicina 1990; 307: 881-882.
- 17.- HERBERT L. AND COLS. Treatment of travelers' diarrhea with --- TMP/SMZ and with TMP alone. The New England Journal of Medicine. 82; 307: 843-844.
- 18.- CHARLES D. ERICSSON AND COLS. Treatment of traveler's diarrhea with SMZ and TMP and loperamide. Jama 90; 263: 257-261.
- 19.- G.H. RABBANI AND COL. Clinical trial of clonidine hydrochloride as an antisecretory agent in cholera. The American Gastroenterological Association. 89; 97: 321-5.
- 20.- FASSANO A. AND COL. Vibrio Cholerae Produces a Secon Enterotoxin, which affects intestinal tight juntions. Proc. Natl Acad Sci USA. 91; 88: 5242-5246.
- 21.- TRUCKSIS M. AND COL. Accessory cholera enterotoxin (Ace) the third of vibrio cholerae virulence cassette. Proc Natl Acad Sci USA. 93; 90 (11): 5267-5271.
- 22.- MARC VAN DAMME AND COL. Oral Immunization against cholera toxin with a live yersinia enterocolitica carrier in mice. Gastroenterology 92; 103: 520-531.

A G R A D E C I M I E N T O

A LA SRA. MARIA GUADALUPE MAYORGA
GONZALEZ, POR SU APOYO SECRETARIAL
EN LA ELABORACION DE ESTE TRABAJO.