

11227

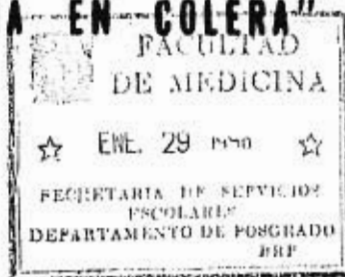


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S. S.

114
201

"HIPERGLUCEMIA EN COLERA"



SECRETARÍA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
CALLE DE LA SALUD 100

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A
DRA. MA. REINA VAZQUEZ RUIZ

ASESOR DE TESIS:
DR. CESAR RIVERA BENITEZ
JEFE DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA:
DR. JORGE LOZANO FLORES

MEXICO D. F.

1995

FALLA DE ORIGEN





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



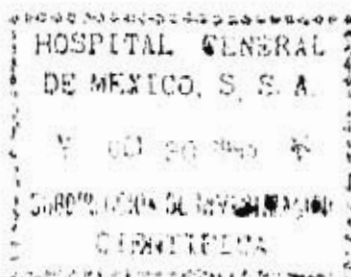
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

Agradecimientos:



A mi familia por su apoyo durante mi vida, a mis padres que me inculcaron el amor y el respeto a la vida, naciendo así el amor a mi profesión

Al Hospital, a todos mis profesores, y pacientes, por su colaboración en mi desarrollo profesional

En especial al Dr. Cesar Rivera Benites, por su tutoría durante mi Especialidad y en la realización de este tesis

A las Dras. Graciela. Solache y Marcela Cuauhtli, por su apoyo en el análisis estadístico de este estudio de investigación

INDICE

PARTE I INTRODUCCION

C O L E R A

	pag.
1) Antecedentes Históricos	1
El cólera en México, en el siglo XIX.....	8
2) Epidemiología	10
Panorama del Cólera en las Américas.....	12
3) Etiología.....	15
4) Fisiopatología.....	19
5) Cuadro clínico	25
6) Complicaciones.....	27
7) Diagnóstico	28
8) Tratamiento	29
9) Mecanismo de Regulación de la Glucemia en el Sujeto Normal.....	32
10) Respuesta Metabólica al Trauma.....	34

PARTE II . HIPERGLICEMIA EN GASTROENTERITIS POR VIBRIO CHOLERE.

Resúmen.....	37
I.- Introducción.....	40
a) Antecedentes.....	40
b) Hipótesis.....	42
c) Objetivos.....	42
d) Justificación.....	43
II.- Material y Métodos.....	44
III.- Resultados.....	46
IV.- Discusión.....	53
V.- Conclusiones.....	55
VI.- Anexos.....	56
VII.- Bibliografía.....	62

PARTE I

I N T R O D U C C I O N

1) ANTECEDENTES HISTORICOS

La palabra cólera usada por Hipócrates hace 24 siglos, significó flujo de bilis y ha persistido con acepciones muy distintas de la actual a lo largo de la historia. En el siglo XVII, Sydenham diferenció la enfermedad Cholera morbus del estado colérico y persistió el nombre como justificación de que un exceso de bilis irritaba al estómago y a los intestinos, de suerte que la expulsaban como vómito y diarrea.

No hay registro fidedigno de epidemias de cólera en Europa antes del siglo XIX y todo parece indicar que de los "pantanos aluviales y de las selvas palúdicas" de la actual Bangladesh, pasó al resto del mundo desde 1817. El Delta del Ganges, en la bahía de Bengala, reúne la desembocadura de los ríos Ganges y Brahmaputra, que en su recorrido atraviesan regiones con altas densidades de población.

El limo depositado por los canales de irrigación, los monzones y las inundaciones, hacen de Bangladesh una tierra fértil para el arroz, la caña de azúcar y el yute, lo que ha propiciado una concentración humana asentada en condiciones precarias de saneamiento ambiental, agravado por la celebración de peregrinaciones en el Bajo Ganges Río de la fe y la carencia de suministro intradomiciliario de agua potable.

En 1563 García Da Orta, un médico portugués de Goa, publicó "Coloquios dos simples e drogas e cousas medicinais da India", donde incluyó la primera descripción del cólera grave:

"El pulso es muy débil y apenas puede sentirse; la piel está muy fría, con algo de sudor también frío. El paciente aqueja gran calor y sed ardiente, los ojos están muy hundidos y no puede dormir. Hay vómito continuo y diarrea hasta que no puede evacuar nada. Hay también calambres en las piernas... El cuadro generalmente es letal en 24 horas. He visto un paciente que no sobrevivió más de 10 horas y otros que han sobrevivido 4 días."

Todas las poblaciones han sufrido un contagio continuo de microbios enteropatógenos, *V. cholerae* entre otros, que mantuvieron un nivel endémico al cual se agregaron brotes epidémicos, producidos por portadores o por la persistencia de mariscos y moluscos en las aguas salobres de las bocas del Delta.

Alrededor del río Bagirati, uno de los brazos terminales del Ganges, se establecieron todos los contactos comerciales con Europa: portugueses en 1537, holandeses, ingleses y franceses en el siglo XVII, así como daneses y alemanes en el siglo XIX. Calcuta, en la desembocadura, es el asentamiento humano con mayor densidad poblacional.

A principios del siglo XIX, Inglaterra era la potencia europea dominante en el subcontinente y las campañas de Clive, en el siglo XVIII, le habían asegurado

supremacía. Sin embargo, aparecían brotes de rebelión como el de Typoo Sahib que los expulsó de Misore y fue una de las razones de la expedición realizada por Napoleón a Egipto en 1798, que trataba de apoyar la insurgencia antibritánica. Esta situación fue importante para la propagación del cólera.

PRIMERA PANDEMIA

En 1817 se inició la primera pandemia del cólera. Desde sus bases en Bengala, las tropas inglesas y sus masas de nativos con sus movilizaciones, fueron instrumentos para la propagación de la enfermedad más allá de sus confines habituales. Por tierra, las operaciones bélicas la llevaron entre 1816-1818 a Nepal y Afganistán, y por mar se extendió a Ceylán (ahora Sri Lanka), a las Indias Orientales Holandesas (Indonesia), al sudeste asiático y a Siam (Tailandia), Malasia, Indochina, China y Japón, en los años 1820 a 1822.

Los chinos no registraron la primera pandemia como enfermedad nueva, ya que tenían indicios de su ocurrencia en tiempos anteriores siendo conocida como "huo luan". Con el envío en 1821 de una fuerza expedicionaria inglesa a Muscat en la Península Arábiga, se llevó el contagio al Golfo Pérsico. Hacia el norte llegó a Mesopotamia (Irak) y Persia (Irán), así como hasta Siria, a Anatolia en Turquía y a las orillas del Caspio. El tráfico de esclavos la propagó desde Muscat al Sur de la costa este de África: Tangañica y Zanzibar (Tanzania).

La primera pandemia se extinguió en 1824, muy probablemente por el invierno muy crudo de 1823-1824, más que por los cordones militares y las cuarentenas establecidas por los rusos, turcos y persas. En China y Japón no llegó a desaparecer completamente y persistió a niveles menores hasta el inicio de la segunda pandemia, en 1826.

SEGUNDA PANDEMIA

En 1826 surgió un segundo brote en la planicie ganagética y, después de cubrir todo el ámbito de la primera epidemia, los conflictos bélicos entre Rusia y Persia (1826-1828), Rusia y Turquía (1828-1829) y sobre todo la insurrección del gran ducado de Varsovia (Polonia en 1830-1831), llevaron el contagio al Báltico en 1831. Por mar, llegó a Inglaterra e Irlanda, de donde los emigrantes lo transportaron en 1832 a Canadá, de ahí a Estados Unidos, a Cuba y a México en 1833 y, en 1837 apareció en Guatemala y Nicaragua. Por vía terrestre se propagó a Prusia, Austria y Suecia, y en 1832 sólo a París. Fue realmente la primera pandemia, aunque en la historia cuenta como la segunda y terminó en 1837.

En 1831 el cólera, hasta entonces esporádico en La Meca, apareció en forma epidémica entre los peregrinos y causó la muerte de la mitad, estimándose 12,000 defunciones. Los sobrevivientes la diseminaron en el continente africano,

Noticias periodísticas no confiables señalaron la aparición del cólera en la costa oeste de Australia, en 1832. En China se reintrodujo en 1826 y llegó a Japón en 1831.

La epidemia en Londres, en 1832, promovió la creación de los consejos de salud locales, aunque sin autoridad para modificar las condiciones de saneamiento. Fueron precursores del Consejo Central de Salud, fundado en 1848, una semana antes de la segunda epidemia en Londres, consecuencia de la extensión de la tercera pandemia.

A partir de la segunda pandemia, no es posible diferenciar la terminación, la recrudescencia o la simple declinación transitoria a niveles endémicos, para luego encender el brote epidémico. Existen tres calendarios de las seis pandemias del siglo XIX, según Haeser, Hirsch y Stickler, sin que exista consenso, salvo sobre la iniciación de la primera en 1817.

Así, en 1840 según Hirsch, se inició en China un brote que afectó a una gran cantidad de personas.

TERCERA PANDEMIA

La tercera pandemia (1848-1862) fue una de las más mortíferas, ya que las defunciones registradas alcanzaron las cifras de 140,000 en Francia, 24,000 en Italia, 20,000 en Inglaterra y más de 5,400 en Hamburgo.

En América, la puerta de entrada fue Nueva Orleans, desde ahí remontó el Mississippi al oeste a California, y llegó al sureste de México.

La guerra de Crimea, con la movilización de tropas inglesas, francesas e italianas al Mar Negro, llevó el cólera a Grecia y a Turquía.

CUARTA PANDEMIA

La cuarta pandemia (1864-1875), el cuarto respiro de dos años pasó casi inadvertido y su extensión en África fue notoria, tanto por la expansión imperialista europea en el África Ecuatorial, como por las noticias del tráfico de esclavos y negros a los países árabes de Medio Oriente y del Golfo Pérsico. La peregrinación a La Meca, en 1865, cobró por lo menos 30,000 víctimas entre 90,000 enfermos; asimismo, Brasil fue afectado en 1867 y Paraguay en 1868. [8]

La quinta pandemia (1883-1896) azotó Asia, África, Europa y América, y su rastro quedó en México con un último caso en Juchitán, Oaxaca, en 1883. Durante la misma se probó en España, sin éxito, la vacuna atenuada de Jaime Ferrán. Afectó a Rusia, Asia Menor y Egipto. El brote en Hamburgo fue catastrófico, con 18,605 muertos.

La salud pública internacional movió a celebrar Conferencias Sanitarias Internacionales, la primera en 1851 y las siguientes en 1859, 1866, 1874, 1881 y 1885, sin resultados prácticos, dada la ignorancia acerca de la etiología de las enfermedades motivo de sus convocatorias: el cólera, la peste y la fiebre amarilla.

Hasta finales del siglo XIX, el cólera era considerado como un castigo divino y los brotes epidémicos eran visitas de un ángel exterminador que purificaba a la ciudad o a la región de impuros, libertinos, intemperantes y disolutos. El abuso del alcohol era considerado particularmente nocivo, ya que los alcohólicos eran víctimas frecuentes del cólera.

Fue hasta la I Conferencia Sanitaria Internacional, en 1891; que se pudieron tomar acuerdos racionales para contener el embate del cólera, habiéndose demostrado la importancia del agua en la transmisión del padecimiento (aceptándose la etiología microbiana del cólera, descubierta por Koch en 1884).

QUINTA PANDEMIA

La quinta pandemia (1883-1896) volvió a afligir los mismos lugares con igual gravedad, y los flujos migratorios de Europa Central y Oriental hacia Estados Unidos facilitaron la diseminación del contagio, desde Rusia a los puertos del Báltico y el Mar del Norte. En Hamburgo, en los meses de agosto y octubre del año 1892, se registraron 16,956 casos, así como 8,605 fallecimientos, y lo ocurrido en esta ciudad sirvió para comprender y aceptar la importancia del agua como vehículo de transmisión. Efectivamente en el Imperio Alemán, las ciudades hanséaticas Lubeck, Hamburgo y Bremen conservaban autonomía administrativa local y, en el caso de la segunda, el sistema municipal de agua no la filtraba; en cambio, Altona, pequeña ciudad conurbada con el puerto, prusiana políticamente, operaba un sistema de filtración por arena desde 1859.

Con todo y que Altona usaba el agua del río Elba después de recibir el drenaje de los 800,000 habitantes de Hamburgo, hubo mucho menos casos de cólera, debiendo aclararse que la inmensa mayoría, habían sido contagiados en Hamburgo. Las dos ciudades estaban conurbadas, sólo separadas por una calle, pero en una de las limitrofes, la Schulterblatt, una cuadra de la Hamburger Hof, con 345 habitantes geográficamente ubicados en Hamburgo, recibía agua de Altona: ninguno de sus moradores padeció la enfermedad.

En Bremen, el cuerpo médico y el senado estaban convencidos de la naturaleza contagiosa del cólera, varios médicos eran discípulos de Koch; por lo que instalaron medidas pertinentes e impresionantemente previsoras, entre las que estaban: suministro de agua filtrada a través de arena, aislar enfermos de cólera, disminuir el crecimiento de la ciudad y constituir viviendas de una sola familia, el número de habitantes por vivienda en 1900 era de 8 frente a 23 en Hamburgo y 50 en Berlín; se instaló en Bremenhaven una

oficina para control de la cuarentena, con barracas de aislamiento y máquinas para desinfección, había un almacén de banderas amarillas para señalar casos de enfermedad.

Se podía impedir la entrada de barcos infectados; se impusieron restricciones para emigrantes rusos en ruta a Estados Unidos; se advirtió contra comer frutas y se aconsejó hervir el agua y la leche, se prohibió los mercados públicos y los bailes, e impuso cuarentena a los trenes procedentes del mencionado Puerto de Hamburgo. La epidemia de Hamburgo fue tan fulminante y afectó gravemente a miles de enfermos durante la primera semana, que llamó la atención en todo el Imperio Alemán y en el extranjero. Robert Koch fue enviado al puerto como representante del canciller Caprini.

SEXTA PANDEMIA

La sexta pandemia (1899-1923) se diseminó menos en Europa y afectó a Asia, Africa, el sudeste europeo y la Rusia europea. En 1905 se aisló en la estación de cuarentena El Tor, en la península del Sinaí, un vibrión distinto al Clásico, procedente de seis enfermos en peregrinación a La Meca, el cual no fue aceptado inicialmente como agente causal legítimo del cólera, hasta que en los años cincuenta se demostró su asociación con brotes epidémicos de este mal indistinguiblemente de los provocados por el vibrión de Koch.

Esta pandemia tuvo su origen, como siempre en el delta gangético y contribuyeron a su diseminación el aumento del comercio por vía marítima, los movimientos militares, las peregrinaciones a La Meca y el aumento de la población. Cabe destacar que los conflictos bélicos suscitados en el Mediterráneo, así como en los Balcanes y la Primera Guerra Mundial, no se acompañaron de brotes explosivos en el área, salvo la diseminación hacia el Medio Oriente.

Hasta 1961, los epidemiólogos llamaban la atención sobre la relativa poca incidencia en los países situados al sur del Ecuador, o sea: Australia, Sudáfrica, El Cono Sur, La Polinesia, y la fuerza de su impacto en lugares arriba de los 50 grados latitud norte, es decir: Laponia, Noruega, Islandia, Kamtchatka y Groenlandia; Arcángel era la excepción al norte y Terranova al sur de esa línea.

Después de 1923, el cólera se retiró a su hábitat endémico original, el Delta del Ganges. Hubo brotes epidémicos graves en China en 1938; por el biotipo El Tor en 1940 y 1946 en Indonesia, y en Egipto en 1947.

La ausencia de la enfermedad en los países industrializados hizo creer que se arrinconaría en la India con escapadas ocasionales al Medio Oriente y el sudeste asiático.

SEPTIMA PANDEMIA

Sin embargo, la séptima pandemia, en curso, se inició en Sulawesi (antes Célebes), Indonesia, en 1961. Su extensión al sudeste asiático, al subcontinente indio y al Oriente

Medio, hizo necesario tender, en los años sesenta, un cordón militar en la frontera oriental de Irán y la ingestión obligada de cloramfenicol por los viajeros procedentes de países con cólera, acciones que no impidieron la marcha del contagio al Oeste. No hubo gran número de casos, teniendo en cuenta la magnitud poblacional involucrada, y se postula que la endemia persistente deja como susceptibles a los niños.

En 1970 invadió Africa y los países del Mediterráneo, con lo que Europa padeció epidemias y casos aislados por importación. Quedan focos endémicos en Rumania y en el sur europeo de la Unión Soviética. La nación más afectada, Nigeria, combina su alta densidad poblacional, los conflictos bélicos internos, el auge petrolero generador de movimientos migratorios, el clima tropical, vías fluviales importantes e infraestructura sanitaria deficiente. [1]

La guerra India-Pakistán en 1971, consecuencia de la represión al separatismo bengalí, produce 7 millones de refugiados en la India. La epidemia entre ellos, es ocasión para demostrar la efectividad de la rehidratación oral en el manejo médico más importante del siglo. El 23 de enero de 1991 se registró en Chancay, Perú, cerca de Lima, el primer caso de cólera en Latinoamérica, y a los pocos días, 400 km al norte, en el puerto de Chimbote, otro; en las primeras dos semanas se extendió a lo largo de 1,200 kilómetros del litoral, al norte de la capital. [2]

La epidemia llegó al norte de Ecuador, donde se notificó un primer enfermo el 10 de marzo de 1991 en la provincia de El Oro, entre trabajadores de granjas avícolas. Colombia fue alcanzada el 10 de marzo en el departamento de Nariño, también en la costa del Pacífico, caso sin relación aparente con los casos de Perú y Ecuador.

En abril se presentaron los primeros casos en Chile, en Brasil y Estados Unidos. En México apareció en junio, y en el mes de julio en Guatemala; El Salvador y Bolivia lo notificaron en agosto, Panamá en septiembre, Honduras en octubre y Nicaragua en noviembre.

La epidemia latinoamericana se reportaba como de enorme magnitud; en efecto, a mediados de noviembre se registraban ya 336,354 casos: 281,513 en Perú, 39,154 en Ecuador, 9,592 en Colombia, 2,028 en México, 2,247 en Guatemala, 709 en El Salvador y 696 en Panamá. Llaman la atención el escaso impacto en Bolivia, con 109 casos, los 259 de Brasil y su ausencia, hasta ahora, en Venezuela y Costa Rica. [3, 4, 17]

En Estados Unidos se ha informado de 23 casos, 16 relacionados con viajes de ó/a Latinoamérica y, en noviembre, dos en Hawai. Por su parte Canadá registra dos casos importados de Latinoamérica. [6]

La séptima pandemia se caracteriza por el predominio casi absoluto de *V. cholerae* O1 toxigénico, biotipo El Tor, serotipo Inaba. El biotipo Clásico ha coexistido con El Tor en un brote en Bangladesh, en 1970.

Aunque las características clínico epidemiológicas del biotipo El Tor se han confirmado, es decir de gravedad menor, mayor proporción de casos asintomáticos y periodo de eliminación bacteriana fecal más prolongado, hay variaciones según las regiones y los países. Nigeria ha sido particularmente afectada con 6,354 defunciones en 48,200 casos notificados (13% de letalidad). [7]

La epidemia en Latinoamérica se ha originado en fuentes de agua contaminada y en alimentos, pescados y mariscos infectados durante su manejo y procesamiento. Desde luego, el cólera ha hecho evidentes las graves carencias en infraestructura sanitaria, las insuficiencias cuantitativas y cualitativas del aprovisionamiento de agua potable y el atraso aún mayor en los sistemas de alcantarillado. El tratamiento de aguas negras no alcanza al 5%, y es práctica común regar hortalizas y cultivos rastreros con aguas servidas.

El patrón epidémico de *V. cholerae* durante la presente pandemia, es diferente al de las anteriores, el lapso interpandémico 1923-1961 es el más prolongado y el comercio, sin duda, el vehículo de transmisión; ha sido menos rápido en esta ocasión, ya que Africa fue invadida hasta 1970 y Latinoamérica en 1991. El predominio de El Tor es manifiesto, así como la preponderancia del serotipo Inaba. [2]

La Comunidad Internacional ha eliminado los cordones sanitarios y los certificados de vacuna en viajeros internacionales. La menor agresividad bacteriana, el manejo apropiado de sales rehidratantes y sueros parenterales, han reducido drásticamente la letalidad.

La presente pandemia cumplió su trigésimo año y no da señales de abatimiento; 1991 ha sido el año de la gran epidemia latinoamericana, más de un siglo después de los últimos casos de la anterior; Estados Unidos registra el mayor número de enfermos (23) desde 1973, y lo mismo ocurre en Japón con 61 casos. La epidemia en Africa está en plena actividad y se informa de cólera en Hawai.

La última pandemia difiere de las anteriores en varios aspectos importantes: se inició en Indonesia y no en Bangladesh, ha completado 30 años y no muestra signos de remisión, se ha extendido a regiones no afectadas desde el siglo pasado, como Africa Occidental y Latinoamérica; el biotipo dominante es El Tor: el serotipo es el Inaba, el número de países afectados pasa de 100 al término de 1991; el hemisferio sur no ha sido respetado; han aparecido otros hábitats como el Golfo de México, Rumanía y el sur de la Rusia europea; la disponibilidad de vacunas y antimicrobianos no ha detenido la diseminación del contagio; y la letalidad ha descendido a niveles menores a 1%. [48]

Por otra parte, se ha confirmado que los cordones sanitarios militares son ineficaces; el agua potable, la instalación de drenaje y la preparación higiénica de alimentos y bebidas, son las mejores defensas; la información sobre la naturaleza y cuidados relativos a la enfermedad, dirigida a la población, es de primera importancia; y aún ignoramos datos acerca del cólera que nos ayudarán a su erradicación del mundo. [48]

EL COLERA EN MEXICO EN EL SIGLO XIX

En los últimos años se han realizado diversos trabajos interdisciplinarios relativos al cólera, como son las investigaciones de Oliver, 1986 sobre Guadalajara, las de Malvino, 1991 en Puebla y las de Hutchinson, 1958; Velasco Muñoz Ledo, 1984 y Márquez, 1991 sobre la ciudad de México. En ellas conjugaron metodologías demográficas, históricas y epidemiológicas; y analizaron tanto registros parroquiales como documentos históricos para interpretar el impacto de la epidemia.

Durante la pandemia iniciada en 1826, la tripulación de los barcos, así como las caravanas, fueron portadoras del bacilo desde los bancos del Ganges al Golfo Pérsico, a Mesopotamia e Irán, al Mar Caspio y al Sur de Rusia. El problema se incrementó por los movimientos de las tropas rusas que estaban en guerra con Persia y Turquía en 1828 y 1829. Un año después, en el lapso 1830-1831, el mal llegó a las costas del Mar Báltico, a través de la insurrección en Polonia contra la opresión zarista; de ahí se diseminó hacia el Occidente, en oleadas devastadoras y, antes de finalizar 1833, se encontraba en Alemania, Francia y las Islas Británicas, de donde pasó a Canadá. En agosto de 1832 llegó a Nueva York y para febrero siguiente estaba en Texas. De ahí pasó a Nueva Orleans y fue llevada a México, diseminándose por el mundo.

En México, la primera epidemia ocurrió en el verano de 1833. La enfermedad, procedente de Nueva Orleans, pronto se diseminó por toda la República Mexicana, causando grandes daños. Tres fueron los puntos principales de entrada: Tampico, Campeche y Veracruz. La ruta principal que siguió fue la de la plata: de Tampico a San Luis Potosí, Guadalajara, Querétaro, ciudad de México y Puebla, para presentarse en Oaxaca a mediados de septiembre de ese año. El mal fue propagado por las tropas convulsionadas a causa de los problemas con la iglesia y el ejército. "El ataque liberal a los fueros, de 1833, había cimentado la alianza entre clero y ejército", lo que provocó la reacción de muchos grupos provinciales.

La ruta del enfrentamiento político fue la misma seguida por el cólera, en la Ciudad de México los conflictos políticos impidieron centrar la atención de las autoridades en la ayuda a las víctimas de la epidemia.

En la Ciudad de Oaxaca, la epidemia tuvo dos fases: la primera del 3 de octubre al 26 de Diciembre de 1833, con un total de 4000 enfermos, de los cuales fallecieron 1600 y la segunda, del 15 de Junio al 15 de Septiembre de 1834, en la cual enfermaron 2000 y murieron 700. La duración fue de alrededor de 3 meses en ambos casos y lo mismo sucedió en las Ciudades de México y Guadalajara. En Puebla, los documentos sostienen que la epidemia se manifestó en forma muy benigna, pero el número de entierros, tan solo en el cementerio de San Javier, dedicado a esta contingencia, fue de 3049; y es interesante notar que la mortalidad fue mayor entre las mujeres adultas. La población de la Ciudad de Oaxaca oscilaba, según datos de Nepomuceno Bolaños de 20000 a 22000 habitantes, lo cual quiere decir que la tasa de morbilidad alcanzó el 20%; y la letalidad fue de 40% en la primera invasión, y de 10 a 35% respectivamente en la segunda.

En el segundo ataque epidémico, a pesar de que el total de enfermos se redujo a 50%, la letalidad disminuyó muy poco. Las diferencias en la morbilidad de 1833 y 1834, pueden haber sido motivadas por los cambios de las condiciones sociales y militares. En ocasión del segundo brote, había terminado ya el conflicto armado, disminuyendo las posibilidades para la dispersión del contagio. Las cifras de letalidad permanecieron casi iguales, debido a que no se tenía certeza alguna sobre la causalidad de la enfermedad ni, por supuesto, de los métodos preventivos y curativos.

En las ciudades de Guadalajara y México, por ejemplo, las parroquias más afectadas fueron las de los suburbios, habitadas por aquellas personas de menores recursos económicos. Para la ciudad de México, la población en 1833 fué calculada en 129248 personas; en este año se registraron 9445 entierros en toda la ciudad, lo cual indica que éstos se triplicaron respecto al año anterior. El 44.5% de las defunciones correspondió a hombres y el resto a mujeres y la mortalidad infantil fué de 28.3%. Entre los adultos, el grupo de mayor mortalidad fue el de 30 a 34 años (10.1%).

Las tasas de letalidad en la ciudad de México variaron entre 15 y 35% aproximadamente, y mostraron valores diferentes para hombres y mujeres.

Las condiciones de salubridad en las localidades que se citan también eran pésimas, sin acceso al agua potable y sin drenaje; sitios totalmente antihigiénicos que, sabemos hoy, son la causa de que esta enfermedad se disemine y afecte a un mayor número de sujetos.

México acababa de perder la mitad de su territorio a causa de la invasión norteamericana, cuando por segunda vez apareció el cólera en el país, como producto de otra pandemia mundial. En 1849 el mal llegó a Nueva Orleans procedente de Marsella, desde donde pasó vía marítima a Veracruz, para extenderse por todo el país, llegar a Panamá y alcanzar a otras naciones sudamericanas.

Recorría continentes siguiendo las rutas comerciales, turísticas o religiosas, como es el caso de los peregrinos a la Meca.

La epidemia se expandió por todo nuestro país entre 1849 y 1851, precisamente cuando este sufría una de sus peores crisis políticas con la Guerra Civil. El Gobierno de Don Benito Juárez (1849-1852) tuvo que dirimir el conflicto social, sostener al tambaleante sistema liberal y afrontar el problema de la cólera. [48]

2) EPIDEMIOLOGIA

En este capítulo se habla de manera general temas que son tratados con mayor detalle posteriormente pero que permiten ubicar los aspectos más relevantes de la epidemiología del cólera.

Al hablar del cuadro clínico del cólera ante todos surge la imagen dramática del cólera como un cuadro explosivo de diarrea y vómito; sin embargo, la mayoría de las infecciones (75%) producidas por *V. cholerae* cursan asintomáticas, sobre todo en los niños. De los pacientes con manifestaciones clínicas, una parte presentan cuadros diarreicos leves indistinguibles de las diarreas causadas por otros agentes infecciosos. Sólo una proporción de las personas infectadas cursan con cuadros graves. [4]

La detección oportuna de los cuadros de cólera y su tratamiento adecuado son los pilares de la estrategia de control.

El agente causal es el *Vibrio cholerae*, bacilo aerobio, gramnegativo, curvo, con más de 90 serogrupos, dos biotipos: el Clásico y El Tor y tres serotipos: Inaba, Ogawa e Hykojima. Las cepas de *V. Cholerae* 01 producen una toxina que es una proteína compuesta por dos subunidades A y cinco subunidades B que son las responsables de la fisiopatología del cuadro clínico. Es una bacteria frágil y sensible a los antibióticos y los desinfectantes como el cloro. Aunque no resiste la ebullición, tiene la capacidad de sobrevivir por largos periodos fuera del organismo, sobre todo en los ambientes húmedos y templados. Dicha resistencia varía de acuerdo al biotipo; El Tor es más resistente y sobrevive durante más tiempo en el ambiente, el agua y los alimentos. Esta propiedad le permite propagarse con mayor facilidad que el biotipo clásico y puede ser uno de los factores por los que se encuentre como el biotipo responsable de las epidemias recientes en las Américas. [9]

La sobrevivencia del vibrio está muy relacionada con las condiciones y temperatura del medio. En el mar puede sobrevivir hasta 60 días si se encuentra a temperaturas de 5 a 10 grados centígrados; a una temperatura mayor (30 a 32 grados centígrados) sobrevive de 10 a 30 días. En una cisterna puede sobrevivir 18 días a bajas temperaturas y hasta 13 días a temperaturas más altas. Estando en refrigeración, su tiempo de sobrevivencia en los productos lácteos es mayor a las dos semanas, mientras que en los pescados y mariscos frescos sólo persiste de 7 a 14 días. De ahí la importancia de preparar y consumir los alimentos en estado de cocción y almacenarlos en buenas condiciones.

El biotipo también se encuentra asociado a la virulencia y se reconoce que el Clásico es más virulento que El Tor. Mientras que sólo 2% de los infectados con el biotipo El Tor presentan cuadros graves, los infectados y con cuadros graves por el biotipo clásico ascienden a 10%. La inmunidad adquirida también es biotipo específica.

Algunos estudios realizados en Bangladesh reportaron que la protección conferida por episodios provocados por el biotipo Clásico era completa, en tanto que la protección contra recurrencias de episodios diarreicos por el biotipo El Tor era prácticamente nula.

El periodo de incubación puede ser de unas cuantas horas hasta cinco o seis días y el periodo de transmisibilidad dura mientras continúe el estado de portador. La excreción del vibrio en las heces se mantiene sólo unos días después de controlado el cuadro clínico. El estado de portador convaleciente ocurre en 1 a 3% de los casos en adultos y sobre todo en los mayores de 50 años no tratados con antibióticos. Los portadores crónicos pueden permanecer en ese estado durante años aunque sólo excretan el vibrio en forma intermitente. [10]. Existen varios inconvenientes importantes para la detección de los portadores humanos; si los vibriones se secuestran en la vesícula o el intestino alto [11], pueden no hallarse en las heces, ya que las condiciones ácidas del colon los destruirán. Por eso un portador puede ser asintomático y puede detectarse solamente mediante una sonda en el intestino delgado, o si se administra un laxante que sea suficientemente eficaz para producir heces alcalinas. Por esta razón puede subestimarse el número de portadores crónicos. [12, 13, 14]

El hombre es el principal reservorio natural. Sin embargo, observaciones recientes en Estados Unidos y Australia sugieren la existencia de reservorios en el ambiente. La transmisión se realiza en un ciclo hombre-medio ambiente-hombre, pero se desconoce la forma como sobrevive el microorganismo durante los periodos interepidémicos.

La transmisión diferencial del cólera depende de los factores del individuo, el agente y el ambiente. En los aspectos del individuo tenemos el sexo, la edad, su estado inmune y físico, su ocupación, etc. Dentro del agente existen diferencias entre los biotipos responsables de una epidemia; y en el ambiente, las condiciones socioeconómicas determinan las áreas y los grupos más propensos para la transmisión. [15, 16]

Se puede considerar que la susceptibilidad es universal aunque existen factores individuales que favorecen la infección, como son: la acidez gástrica, ya que el vibrio colérico es destruido a un pH igual o menor de 5, por lo tanto, la aclorhidria gástrica aumenta el riesgo de padecer la enfermedad. La presencia de comida disminuye la cantidad del inóculo necesaria para infectarse y enfermar. Otro factor es la dosis infectante necesaria para producir la enfermedad, que en el cólera varía entre uno a cien millones de vibrios. [17]

El cólera es más común en los adolescentes y los adultos, quienes presentan cuadros más graves. Entre los niños son más frecuentes los casos benignos con diarrea discreta o infecciones inaparentes. En relación al sexo, los varones suelen ser los primeros afectados en una epidemia; una vez que la enfermedad se instala en una comunidad, la distribución de los casos en ambos sexos es parecida.

El patrón de afección por edad responde a los niveles de inmunidad en la población. En las localidades con transmisión epidémica, los adultos son los más afectados.

En las zonas endémicas, la población infantil mayor de dos años tiende a ser el grupo en el que la incidencia es mayor y más grave, debido a la inmunidad de los adultos y a la pérdida de la inmunidad conferida por la lactancia materna.

El cólera afecta principalmente a las personas de bajo nivel socioeconómico, con higiene personal deficiente y sin servicios sanitarios adecuados. Las alusiones a las condiciones de vida de las poblaciones en el siglo XIX nos relatan una realidad que aún comparten ciertas áreas marginadas de nuestras ciudades y pueblos.

La transmisión del cólera se puede dar de diferentes formas. Existen situaciones en las que el cólera se descubre en forma aislada sin mayor repercusión en el área en donde se detecta. Esta situación puede obedecer a que las condiciones higiénicas y sociales en las que se encontraron los casos no favorecen la transmisión, o a que los casos fueron detectados y tratados oportunamente. En la pandemia que ahora nos afecta, encontramos a Costa Rica como el ejemplo de dicha situación.

La propagación de la enfermedad siempre se ha asociado a los movimientos de grupos a la migración, la cual tiene mayor importancia en esta época, dado que los medios de transporte en la actualidad aceleran y amplían estos movimientos. El cólera también puede identificarse de manera aislada como producto de una importación. Estos casos importados pueden o no encontrar eco en su transmisión local. Tal es el caso de Estados Unidos en donde se detectaron 25 casos importados en 1991 o de la Guyana Francesa, cuyo único caso ha sido una importación del Brasil.

Las epidemias explosivas han sido el patrón predominante en la historia del cólera y el ejemplo reciente se puede observar en Perú con más de 300,000 casos en el transcurso de un año. Por último, las epidemias de evolución lenta se caracterizan por la presencia de pocos casos diarios, a veces semanales o con intervalos mayores. En estos brotes la forma de transmisión generalmente se atribuye a las contaminaciones hídricas que exponen a una comunidad a dosis relativamente bajas del agente infeccioso. Si no se aplican las medidas de prevención y control en el momento preciso, el cólera se convierte en endémico con remisiones y exacerbaciones a lo largo del tiempo. El caso de la India ilustra dicha situación.

Para la vigilancia epidemiológica del cólera en México, y para que todas las personas que participan en ella manejen conceptos y criterios homogéneos para la identificación, estudio y notificación de casos, se elaboró la Norma Técnica Núm. 339 para la Prevención, Control, Manejo y Tratamiento del Cólera, publicada el 13 de agosto de 1991 en el Diario Oficial de la Federación. Ella contiene las definiciones operativas de caso y los procedimientos para identificar, prevenir y controlar cualquier brote de cólera.

Panorama del Cólera en las Américas:

La última pandemia, que ahora afecta a las Américas, estalló en 1961 en Indonesia desde donde se diseminó a China y Corea (1963); Paquistán, Afganistán, Irán y sur de la URSS (1964-1966); al Continente Africano y a Europa (1970-1975). En 1973 se detectó en

la costa tejana del Golfo de México y en 1978 apareció en Río de Janeiro. El 23 de enero de 1991 se confirmó la presencia del *Vibrio cholerae* en Perú, y aunque ha sido difícil definir su procedencia, de aquí se ha ido diseminando paulatinamente a 18 países del continente. [17, 35]

De los 439,226 casos reportados hasta el mes de marzo de 1992, el Perú concentra 81% de los casos; le sigue Ecuador con 12% y luego Colombia con 3%. No resulta difícil imaginar el impacto que ha tenido esta epidemia en la atención y prestación de servicios médicos si al inicio de la epidemia en Perú se reportaban alrededor de 3,000 casos diarios. En cuanto al nivel de hospitalización, encontramos que 36% de los casos en Perú, 76% en Ecuador, 50% en Bolivia, 42% en Colombia y 43% en Guatemala, necesitaron atención hospitalaria.

Del total de 4,364 defunciones reportadas, 91% de los decesos se concentran en Perú (70%), Ecuador (16%) y Colombia (5%). La epidemia en estos países permitió que el resto tuvieran tiempo suficiente para preparar un plan de atención y prevención. Aunque la letalidad no ha rebasado 1%, hay países con una letalidad mayor, como son Argentina (5%), Bolivia (3.6%), Chile (2.7%), Panamá (2.2%) y El Salvador (2.1%). [17, 29, 41]

En México se tienen noticias de la aparición del cólera desde 1833. Su diseminación a gran parte de la República Mexicana estuvo asociada a los movimientos militares de la época y a las condiciones de vida propias de un periodo de crisis y guerra.

El número de defunciones estimadas durante la epidemia de 1833 demuestra el impacto demográfico de la epidemia. Junto con las pérdidas producidas por los enfrentamientos bélicos, se nos presenta una situación difícil de imaginar al ver que en algunas áreas, el cólera fue la causa de muerte de más de 25% de la población.

En la epidemia de 1850, el cólera ocasionó cerca de 200,000 defunciones durante su paso por el territorio nacional. En 1855 reapareció y durante 17 años continuó su transmisión sin interrupción. Fue hasta 1883 que se registró la enfermedad por última vez. En este año, Chiapas reportó una mortalidad hasta de 75% de los afectados y Tabasco de 25%. Fue en Juchitán, Oaxaca, donde se logró extinguir a mediados de 1883, debido a las difíciles comunicaciones por tierra y por mar, la aridez del sur del istmo y la gran falta de ríos de Tehuantepec a Oaxaca.

Al principio de ese periodo de más de 100 años de ausencia del cólera en el país, el panorama epidemiológico estaba ocupado por las enfermedades infectocontagiosas como las principales causas de morbimortalidad. En ese lapso, la estabilidad política se afianzó; las iniciativas sociales del gobierno fueron avanzando y la industrialización del país permitió el cambio de lo rural a lo urbano.

El patrón de enfermedades también se fue adaptando para dar paso a enfermedades crónicas y degenerativas, accidentes y violencias como los nuevos problemas de salud pública. En este momento de cambio, reaparece el cólera en México.

El primer caso confirmado de cólera por *V. cholerae* O1 Inaba El Tor se detectó el 17 de junio de 1991, en un hombre de 68 años, residente del Municipio de Sultepec, Estado de México. Este evento desencadenó una serie de acciones de control y prevención que permitieron la detección de 27 casos adicionales en la zona.

Una semana después (26 de junio) se identificó la transmisión del cólera en el Valle de Tula, Hidalgo, en un niño de 5 años de edad, lo que inició la transmisión al interior del estado y afectó a 13 localidades más. En el transcurso de un mes (26 de julio) se reportaron 50 casos en la entidad.

El tercer foco donde se presentó el cólera fue en la zona de la Huasteca con 138 casos. En forma paralela se fueron presentando brotes en Miahuatlán, Puebla y Ciudad Hidalgo, Chiapas, para llegar a un total de 253 casos comunicados en los primeros 43 días de transmisión de cólera en el país. Sólo 23% de los enfermos fueron hospitalizados y los casos predominaron en el sexo masculino (58%) y en los grupos de edad mayores de 15 años. A dos meses de reportado el primer caso se identificaron 402 en cinco entidades, de los cuales 20% requirieron hospitalización y sólo cinco de ellos murieron. En el transcurso de 1991 se observó un incremento en el número de casos hasta el mes de octubre, a partir del cual se notó un descenso importante en la notificación hasta fines de diciembre.

La diseminación a otras entidades del país respondió a la diversidad de vías de comunicación entre las zonas afectadas. La transmisión del cólera avanzó durante 1991 a 17 estados donde se detectaron 2,690 casos y se reportaron 34 defunciones. En 1992 la transmisión se diseminó por 29 estados, reportándose un total de 8,162 casos y 99 defunciones. Los estados con mayor número de casos fueron Guerrero con 1,539 casos, Campeche 1,282, Yucatán 846, Chiapas 449, Michoacán 390, Tabasco 346, en donde se concentraron 69% de los casos reportados. Cabe señalar que sólo 22% de los casos requirieron hospitalización. Sin embargo, en lo que respecta al interior de cada estado, dicho porcentaje de hospitalización nos habla tanto de la gravedad de los cuadros como del nivel de respuesta por parte de los servicios de atención. Las medidas de control adoptadas permitieron que la letalidad por cólera fuera de 0.9%.

El grupo de edad más afectado fue el de mayores de 25 años donde se agruparon 59% de los casos y 70% de las defunciones. En relación con la distribución por sexo, el padecimiento predominó en el masculino con 56%. [3, 4, 18, 35]

3) ETIOLOGIA

La familia Vibrionaceae comprende varias especies, entre las que se incluye *Vibrio Cholerae*, agente causal del cólera; pertenece al grupo O1, que a su vez se divide en tres serotipos: Ogawa, Inaba e Hikojima. Estas se agrupan en los biotipos Clásico y El Tor.

La asociación de *Vibrio* con diferentes síndromes clínicos incluye varias especies patógenas en huéspedes comprometidos, estos microorganismos también se asocian a la infección tanto de heridas en contacto con aguas contaminadas, como de oído y septicemias primarias o secundarias. La ingestión de *vibrio cholerae* en número de 1×10^8 a la octava potencia, según el pH o la cantidad de alimento, produce la enfermedad, pero también las otras especies intervienen en casos de gastroenteritis leve o grave que guardan relación con el consumo de mariscos crudos o alimentos contaminados con agua infectada. [19, 20]

En general, el género se considera halofílico; los *V. cholerae* O1 incluyen a todos aquellos que no se aglutinan con el suero somático O1, diagrama I; sin embargo, *V. cholerae* O1, al igual que algunos vibrios no coléricos, pueden crecer en medio carente de cloruro de sodio, característica que se aprovecha para su aislamiento y diferenciación, ya que muchas especies halofílicas no son capaces de crecer en un medio sin sal. [8, 21]

Está demostrado que *Vibrio* y sus más de 20 especies documentadas (no coléricas) se encuentran distribuidos en ambientes acuáticos, se mantienen durante periodos prolongados, en presencia de concentraciones variables de cloruro de sodio.

El género *Vibrio* incluye 12 especies, que se han aislado de muestras humanas, y el resto vive en hábitats acuáticos de ambientes salobres. Los vibrios que afectan al hombre son: *V. alginolyticus*, *V. cholerae* O1, *V. cholerae* no O1, *V. damsela*, *V. fluvialis*, *V. furnissii*, *V. cincinnatiensis*, *V. hollisae*, *V. merschnikovii* OX, *V. mimicus*, *V. parahemolyticus*, *V. vulnificus*, *V. carchariae*.

La asociación de las especies de *Vibrio* a diferentes síndromes clínicos comprende casos de gastroenteritis, infecciones de heridas y del oído medio, así como septicemia primaria y secundaria. En algunas, la relación con dichos casos no es clara y puede afectar a huéspedes comprometidos con algunos padecimientos predisponentes como cirrosis, aclorhidria, etc. [22,23]

Los vibriones se cuentan entre los microorganismos más comunes en las aguas de superficie en el mundo. Su taxonomía aún está sufriendo cambios rápidos. Los dos principales patógenos humanos son el *V. cholerae* y el *V. parahemolyticus*. La forma en cual producen diarrea es distinta; el *V. parahemolyticus* es un microorganismo invasivo que afecta principalmente el colon, mientras que el *V. cholerae* no es invasivo, afectando el intestino delgado a través de la secreción de una exotoxina.

El serotipo del *V. cholerae* que produce epidemias humanas, tiene solamente tres determinantes, que son los antígenos O ó somáticos. Los vibriones de otros serogrupos

pueden producir enfermedad humana esporádica pero no se han asociado comúnmente con diarreas epidémicas. No obstante, algunos de ellos pueden producir una enfermedad similar al cólera y una enterotoxina también similar a la del cólera. Tiene considerable importancia en el conocimiento de las relaciones potenciales entre los marcadores antigénicos utilizados actualmente para identificar al *V. cholerae*, la causa del cólera epidémico y por otros vibriones en apariencia íntimamente relacionados, que se presentan en todo el mundo. [24]

Vibrio cholerae es un bacilo curvado, oxidasa positivo, crece en forma exuberante en medios alcalinos en presencia de sales biliares y produce una neuraminidasa que tiene la llamativa propiedad de degradar los gangliósidos hasta la forma monosialosilada, que es el receptor específico para la bacteria colérica. La resistencia antibiótica puede transferirse entre el *V. cholerae* y otros miembros de las Enterobacteriaceae. Actualmente se han observado cepas resistentes a múltiples antibióticos.

Los vibriones son cortos (1,5-3mm por 0,5mm). Son gramnegativos y curvados. La rápida motilidad característica es la base para una prueba de inmovilización para su identificación.

Biotipos:

En 1906 se aisló una cepa hemolítica para sangre de borrego y cabra, de seis peregrinos en El Tor, posteriormente se ha seguido aislando este tipo de vibrio y en la actualidad se acepta que *V. cholerae* se divide en dos biotipos o biovars, llamados clásico y El Tor. Las pruebas que se utilizan para separarlo son hemólisis en sangre de borrego y pollo, sensibilidad a 50UI de polimixina en medio de Mueller Hinton y patrón de lisis a los fagos de Mukerjee. [25] Tabla 1.

Biotipo	Aglutinación de eritrocitos de pollo	Polimixina B 50UI	Susceptibilidad al fago IV de Mukerjee	Hemólisis
Clásico	negativo, raro positivo	sensible	positiva	negativo
El Tor	positivo, no todos	resistente	negativo	positiva, no todos

Tabla 1: Algunas características de los dos biotipos de *Vibrio cholerae*, que ayudan a su diferenciación.

Tipificación serológica:

Los antígenos flagelares "H" son homogéneos y comunes a todos los vibrios, y hay más de 70 variedades de antígenos somáticos.

En la práctica sólo se utiliza el antisuero somático para el grupo O1. Después de identificar O1, se subdivide en tres serotipos, que son: Inaba (AC), Ogawa (AB) e Hikojima (ABC), este último con pocos aislamientos.

Tipificación fágica:

Los vibriones pueden experimentar cambios genéticos por mutación, transformación, transducción y conjugación. Se pueden utilizar algunos vibriofagos con fines de tipificación. El conocimiento acerca del genoma y los plásmidos del *V. cholerae* sigue en rápido progreso. [26]

Asheshov y colaboradores (1933), demostraron que hay diferencia en la sensibilidad de cepas de *Vibrio cholerae* a bacteriófagos, de los cuales aislaron varios tipos, que llamaron A, B, C, y lograron aislar hasta el N. En 1955 se describió un esquema de fagotipificación para *Vibrio cholerae*, biotipo clásico. [46]

Mukerjee y colaboradores desarrollaron dos esquemas de fagotipificación para los biotipos clásico y El Tor de *Vibrio cholerae*; esto permite identificar con un alto grado de precisión las cepas. Propusieron cinco fagotipos principales de *V. cholerae* (biotipo clásico), con base en el patrón de sensibilidad dado por cuatro grupos de vibriofagos aislados en las heces de pacientes con cólera. Hasta 1974 se obtuvo un esquema de fagotipificación independiente para los vibrios no O1. [47]

Nicolle, Gallut y colaboradores establecieron que el patrón de fagotipificación del biotipo clásico difiere del correspondiente a El Tor, siendo diferentes estos dos del patrón dado por los vibrios no O1.

El esquema de fagotipificación que se emplea actualmente fue propuesto por Basu y Mukerjee en 1968 y consta de cinco grupos de fagos, de los cuales se obtienen fagotipos para *Vibrio cholerae* El Tor.

De fuentes ambientales se aislaron cinco fagos, que se denominaron NI a N5, cuyo examen al microscopio electrónico revela que tienen cabeza hexagonal y tallo muy corto, no contractil. Al compararlos con los de los grupos I a IV del esquema de fagotipificación de Mukerjee del biotipo clásico, se observó que el II tiene fagos de colas largas y el IV también, sólo que las de este último son más finas y delgadas. La cabeza en aquellos de los grupos I y II es hexagonal y al grupo C de la clasificación propuesta por Bradley en 1967.

El fago O 149 (perteneciente al fago IV clásico), está relacionado con la cepa Ogawa 154, biotipo clásico, inhibe la síntesis de DNA; O 149 produce lisis de todas las cepas de

Vibrio cholerae clásico; en cambio, *V. cholerae* El Tor es resistente. El contenido de lipopolisacárido de la pared celular es prácticamente el mismo para el biotipo El Tor y para el Clásico; pero El Tor tiene menos hexosamina y carece de galactosamina, de manera que se altera el receptor de O 149 en la cepa El Tor, por lo cual es resistente. Sin embargo, Maiti (1978) observó que el fago penetraba en las dos cepas, pero en el biotipo El Tor se bloquea la expresión de más fagos, quedando tan sólo daño a nivel de membrana, con bloqueo de la síntesis de RNA, proteínas y respiración celular.

El *Vibrio cholerae* clásico NIH 41 produce fago *Vibrio cholerae* A1 y *Vibrio cholerae* A2, que lisan a las cepas El Tor, de donde se han obtenido sondas para hacer pruebas de hibridación de DNA, *Vibrio cholerae* A1 y *Vibrio cholerae* A2, que están íntimamente relacionados con el fago Kappa. *Vibrio cholerae* A2 es resistente a la luz ultra violeta y a un pH de 5-10 por un día.

El gen que codifica para la producción de enterotoxina, se empleó como marcador epidemiológico, con objeto de demostrar polimorfismo en las cepas aisladas en Hong Kong durante el año 1989. [26]

Con patrón multilocus enzimático y con cepas de referencia se observaron distancias genéticas. Todos los O1 se pueden separar con esta técnica; aunque es diferente a las anteriores, es útil y práctica.

El gen TTTTGAT controla la expresión de otros genes de virulencia, como TcPA, relacionado con pili y colonización, proteínas de membrana externas (OMP) y ToxR que tiene que ver con la regulación ambiental. El pH y la osmolaridad afectan la expresión del gen.

También se puede aplicar la técnica de "Colony Blot" en papel de nitrocelulosa, para determinar con sondas y antitoxina la presencia de cepas toxígenas con gen toxina positiva, y para muestras ambientales ya existen sondas destinadas a hacer PCR, aunque su uso está limitado a problemas en donde el cultivo es negativo y se necesita comprobar la presencia de *Vibrio cholerae*, sobre todo en muestras ambientales o en restos de alimentos en que el cultivo ha sido negativo y se necesita confirmar si estuvo implicado en algún brote.

4) FISIOPATOLOGIA

Vibrio cholerae fué identificada desde 1884 como la bacteria causal del cólera por R. Koch, quien además, postuló que este organismo probablemente obraba mediante la elaboración de una toxina. No fue sino hasta 1959 que el microbiólogo hindú, S.N. De, logró apoyar la hipótesis de que *Vibrio cholerae* causaba diarrea mediante la producción de una toxina. Más adelante, esta hipótesis se vio reforzada al detectar otros investigadores la luego llamada "toxina del cólera" (Cholera Toxin, de donde derivan las siglas CT), de heces de individuos con la enfermedad.

En el cólera, el microorganismo *Vibrio cholerae* nunca ingresa realmente a ningún tejido corporal. Es deglutido con el agua o los alimentos. Debe sobrevivir el pasaje a través del estómago para colonizar el intestino delgado aun cuando es extremadamente sensible al medio ácido. Existen varias características del *Vibrio cholerae* patogénico que son importantes determinantes del proceso de colonización. Incluyen motilidad, quimiotaxis, producción de toxina y unos factores de adhesión a la colonización todavía desconocidos. Una vez que el microorganismo ha penetrado la capa mucosa y ha comenzado a colonizar el epitelio de revestimiento del intestino, éste comienza a secretar una solución alcalina, rica en bilis, que aporta el medio de crecimiento ideal para el vibrión. La toxina que estimula la adenilato ciclase secretada por el vibrión se une firmemente a los receptores de los gangliósidos GM 1 de las células de revestimiento y sigue ejerciendo su efecto durante muchas horas. No es eliminada una vez fijada a su receptor tisular, incluso cuando existen anticuerpos específicos presentes en la solución. [27, 28]

Se ha discutido el mecanismo de acción de la toxina pero no su especificidad celular en términos de su efecto secretor. Es probable que la fuente principal de secreción en el intestino sean las células cripticas del intestino delgado. Las células del extremo apical de la vellosidad están ocupadas principalmente en la absorción. El mecanismo real de deshidratación requiere un conocimiento completo de los mecanismos normales del tráfico de iones en las diferentes células que revisten el intestino delgado. Las células de extremo apical de la vellosidad están ocupadas principalmente en la absorción. El mecanismo real de deshidratación requiere un conocimiento completo de los mecanismos normales del tráfico de iones en las diferentes células que revisten el intestino. Los nuevos conocimientos obtenidos por medio de estudios acerca del cólera han aumentado su comprensión. Probablemente todos los niveles del intestino están afectados por la toxina del cólera. Lo que se observa como las heces del cólera es el resultado final neto de la estimulación inespecífica de la adenilato ciclase en todas las células epiteliales. El duodeno tiene la capacidad absorbente mínima, de modo que por unidad de longitud la mayor parte del líquido se pierde desde este segmento. El colon tienen la mayor capacidad absorbente y la menor capacidad secretoria y contribuye con el menor volumen perdido en el cólera. [27]

Además de las pérdidas de líquido, es muy probable que la toxina del cólera desencadene otros distintos fenómenos. Como el intestino es un órgano endocrino muy

complejo y muchas hormonas están gobernadas por los niveles de nucleótidos cíclicos en los tejidos que los secretan, es probable que la toxina del cólera desorganice los sistemas humorales delicadamente integrados que coordinan la función intestinal normal en formas que aún no se han definido. Las manchas mucosas en las heces, que explican el "agua de arroz", sugieren que la secreción de moco de las células globosas intestinales se debe a la toxina colérica. Algunos datos indican que existe una disminución en la capacidad para producir ácido gástrico en los pacientes con cólera posiblemente porque el vibrión tiende a seleccionar a las personas con baja capacidad para producir ácido o porque la enfermedad afecta la regulación de la secreción de ácido gástrico. Por lo tanto, aunque las principales características de la pérdida de líquido en el cólera se han dilucidado en gran parte, todavía existen muchas características por describir. Ello se halla supeditado a un mejor conocimiento de los mecanismos humorales de control del intestino. [29]

Finkelstein y LoSpalluto, en 1969 purificaron y describieron por vez primera la toxina, determinando su naturaleza proteica. Posteriormente se descubrió que está formada por las llamadas subunidades B (o L, de light, por su peso molecular) y subunidad A (o H, de heavy). Y actualmente se propone una estructura tridimensional para la misma. Además, ya se cuenta con la secuencia de nucleótidos de los genes para la síntesis de las subunidades A y B y se conocen los posibles mecanismos de regulación de la expresión de dichos genes. Sin embargo, aún no se precisa su mecanismo de acción, salvo los primeros eventos a nivel de la célula intestinal. [30]

La toxina del cólera no es el único agente agresor producido por *Vibrio cholerae* que puede inducir diarrea, pero parece ser el elemento clave para que se manifiesten los síntomas del mal. Este hecho se demuestra por la observación de mutantes, en las cuales experimentan delección los genes que codifican para la toxina, siendo prácticamente avirulentas, aun cuando hace poco se identificó una (toxina ZOT) que también parece causar diarrea, pero es mucho menos potente que la toxina del cólera. (CT). [31, 32]

Entre las estructuras más relevantes en lo que se refiere a la invasión del intestino por *Vibrio cholerae*, están los llamados factores de colonización. Estos son proteínas que forman fibrillas en la superficie del vibrio y pueden mediar, muy eficientemente, la adherencia a la célula intestinal. Se considera que *Vibrio cholerae* El Tor, tiene predominantemente fibrillas (fimbrias) que reconocen algún receptor en la célula intestinal, que posee manosa en su estructura. Sin embargo, algunos vibrios El Tor expresan además una fibrilla (o por lo menos una molécula que media la adhesión), con especificidad por L-fucosa. [8]

Otros factores elaborados por *Vibrio cholerae* son una gran variedad de moléculas activas secretadas al medio extracelular, por ejemplo proteasas muy activas, entre las que se cuenta la llamada hemaglutinina soluble (SHA), la cual es una metaloenzima que degrada mucina y tal vez otras proteínas en el intestino. La hemaglutinina soluble puede, además, cortar a la propia subunidad A de la toxina del cólera para liberar los fragmentos A1 y A2.

Algunas cepas de *V. cholerae* también secretan por lo menos otros dos tipos de toxinas, una citoxina llamada toxina tipo shiga (ST), y otra descubierta recientemente en una cepa mutante, que no produce la toxina del cólera, llamada toxina ZOT. Esta altera la conductividad eléctrica de la mucosa intestinal de conejo en cámaras de Ussing, y se considera que causa la pérdida de fluido a través de la zónula occludens. Las cepas de *V. cholerae* del biotipo El Tor, secretan también una DNAsa, que se detecta fácilmente en cajas de agar con DNA y sirve, de hecho, para la caracterización de los vibrios. [33, 34]

Las cepas de vibrio El Tor secretan una hemolisina, probablemente con actividad de lipasa, que es característica del biotipo. Otras proteínas que parecen ser de importancia en la colonización del huésped por el vibrio, son las proteínas de membrana externa (OMPs). Estas son OmpU, OmpT, OmpW y TcpC, siendo la última una lipoproteína.

Aun cuando no se sabe qué papel juega en la virulencia de *V. cholerae* el lipopolisacárido (LPS), constituyente mayoritario de la superficie celular del vibrio, con al menos tres determinantes antigénicos (A, B y C), es probablemente que sea de relevancia en el proceso infectante por el vibrio, pues es un inmunógeno que contribuye de manera importante a despertar una respuesta inmunitaria protectora contra el cólera. Como factor de virulencia, el LPS puede ser importante para favorecer o impedir la exposición, en la superficie del vibrio, de proteínas involucradas en la adherencia al intestino, como las fimbrias adhesivas. [25,27]

La colonización del intestino delgado humano por *Vibrio cholerae* resulta en la liberación de la toxina del cólera (CT) que tiene un efecto inmediato e irreversible sobre la célula intestinal y que produce la pérdida de sodio y cloro acompañado de agua. Estudios *in vitro* han mostrado que el primer suceso medible en las células es el aumento de la concentración de cAMP, que puede ser hasta 100 veces mayor que la basal. El efecto de CT se debe a la activación de la adenilato ciclasa y no a una inhibición de la degradación del cAMP por fosfodiesterasas. La adición de cAMP en el intestino semeja el efecto de la toxina, lo cual apoya la hipótesis de que cAMP es el mediador del efecto de CT. [29]

La toxina CT está formada de dos subunidades, una copia de la subunidad A (CTA) y cinco de la subunidad B (CTB). La subunidad A de 240 A se encuentra formada por dos regiones llamadas A1 y A2, que están de hecho separadas por un corte proteolítico (éste puede ser efectuado por la proteasa misma, producida por los vibrios). Estas dos subunidades se mantienen unidas mediante un enlace disulfuro. Después de la reducción de este enlace, el péptido A1, responsable del efecto tóxico sobre la célula intestinal, penetra la membrana y actúa enzimáticamente para romper el sustrato NAD, transfiriendo una molécula de ADP-ribosilo al componente Gs-alfa de la adenilato ciclasa. La modificación del Gs-alfa es estimulada por factores celulares que tienen gran afinidad por el péptido A1, y aparentemente modifican la conformación de A1, estimulando su actividad catalítica.

La subunidad B de 103 A forma un pentámero con un poro en su centro, en el cual se aloja la subunidad A. La subunidad A interactúa con el pentámero por medio de enlaces no covalentes y a través del fragmento A2.

Como se mencionó antes, la región A1, es la forma activa de la toxina del cólera. Existe controversia acerca de cómo A1 logra ADP-ribosilar al componente alfa-s de la proteína Gs, activadora de la adenilatociclasa, el cual está asociado a la cara interna de la membrana plasmática. Algunos investigadores proponen que la toxina completa ingresa por endocitosis y que, una vez en vesículas endosomales, la subunidad A (A1) es liberada al citoplasma, donde queda reducida por glucagon citoplásmico. En un modelo semejante se propone que, una vez en la vesícula endosomal, la subunidad A, aún adherida al endosoma, pero con la región A1 se une a la proteína Gs-alfa para realizar su ADP-ribosilación. [36]

Otros autores sugieren que, al interactuar con la membrana de la célula intestinal, la toxina del cólera sufre un cambio conformacional más o menos profundo en su subunidad B, lo cual conlleva la penetración de la subunidad A. Esta propuesta deriva de estudios de membranas artificiales con GMI, en las que se ha observado que la simple unión de CTB, en ausencia de A, causa redistribución de las moléculas de GMI, en la superficie de la membrana; estos estudios son apoyados por el hecho de que GMI se ha encontrado firmemente asociado al citoesqueleto de la célula. Así, si la interacción de CTB (como parte de la toxina), resulta en reacomodo de GMI y, dado que éste se halla asociado al citoesqueleto, se propone que la unión de CTB sería capaz de inducir cambios en la membrana, que facilitarían la entrada de la subunidad A. Sin embargo, en tanto no se posean mejores evidencias de un papel activo de la subunidad B, tales propuestas deben considerarse especulativas.

El modo de activación de la adenilatociclasa por la toxina del cólera y fue tal vez el primero de su clase en ser estudiado detalladamente, se convirtió después en modelo para investigar el efecto de otras toxinas. La reacción bioquímica que causa tal activación es la ADP-ribosilación de la subunidad alfa-s, la cual, junto con las subunidades beta y gamma constituye a la proteína Gs. La reacción es catalizada por la región A1 de la subunidad A de la toxina, usando NAD como sustrato.

Es conveniente recordar que tanto Gs como Gi son proteínas que unen GTP, pero Gs estimula la actividad de la adenilatociclasa, mientras que Gi inhibe a la enzima. Las dos proteínas están acopladas a receptores que responden a hormonas y a diversos efectores extracelulares. La toxina del cólera no utiliza la vía normal de estimulación a través de receptores sino que, lo hace directamente mediante la modificación covalente a una de las subunidades de la proteína Gs.

La adición de ADP-ribosa a la subunidad alfa-s mantiene a esta última en un estado en el cual no exhibe su actividad normal de GTPasa, aun cuando mantiene unido al sustrato GTP. En esta condición la subunidad alfa-s es estimuladora de la subunidad catalítica (la adenilatociclasa) y por ello causa un incremento en los niveles de cAMP.

Otro factor del que dependen los efectos de la toxina del cólera sobre la adenilatociclase, al menos en sistemas *in vitro*, son los llamados factores de ADP-ribosilación (ARF). Hay factores solubles SARF y membranales mARF. Estos son proteínas de 20-30,000 de peso molecular que parecen alterar la conformación de la región A de la toxina del cólera, de manera que ésta es más eficiente, para catalizar la ADP-ribosilación de Gs-alfa blanco.

23

El efecto fisiológico a nivel del intestino, debido al aumento en la concentración del cAMP provocado por la acción de la toxina del cólera, es diferente según se trate de células de la vellosidad o de la cripta. En las primeras hay una disminución en la absorción de sodio y del cloro acoplado neutralmente, en tanto que en las segundas se registra un aumento en la excreción de cloro. Se sabe con certeza que la toxina del cólera no afecta a la ATPasa dependiente de sodio y potasio; asimismo se descubrió que el transporte de sodio acoplado a glucosa no se altera en la célula intestinal. El hecho de que este cotransporte de sodio acoplado a glucosa no se altere en el cólera permite promover la entrada de agua y electrolitos por la glucosa, mediante la administración de sales de rehidratación oral a los pacientes.

Los eventos bioquímicos adicionales al incremento de cAMP que tienen lugar en la célula, son parte de la información que se desconoce; en la célula intestinal pudieran actuar mediante estimulación de la fosforilación de proteínas a través de la activación de la proteincinasa A. La fosforilación de proteínas en respuesta a la acción de la CT, incluye proteínas de membrana que intervienen en el transporte de calcio hacia el interior de la célula. El calcio, a su vez, activa a proteínas intracelulares como la fosfolipasa C. No se sabe aún si estos eventos están directa o indirectamente relacionados con la pérdida de fluido en el intestino causada por la toxina del cólera; tampoco se sabe si hay un efecto simultáneo de la toxina sobre otros sistemas, particularmente si se considera que ésta parece no discriminar en la ADP-ribosilación de otras proteínas, presumiblemente porque tales proteínas poseen residuos de arginina accesibles; incluso la arginina de su propia cadena polipeptídica A1 en la posición 146.

Por otra parte, queda la interrogante de si la toxina del cólera puede ADP-ribosilar a otras proteínas involucradas en la transducción de señales bioquímicas. En modelos experimentales se ha observado que la toxina del cólera cataliza la ADP-ribosilación de proteínas tipo G (que también unen GTP y que tienen actividad de GTPasa) diferentes a Gs.

Los siguientes son ejemplos de la acción de la toxina del cólera sobre proteínas G, en conexión con la actividad de fosfolipasas intracelulares:

En linfocitos T humanos (células Jurkat), la toxina bloquea la acumulación de fosfato de inositol y tal efecto no es imitado por la adición de cAMP. En las células acinares pancreáticas la estimulación de IP3 por secretina es inhibida por CT y no por cAMP. La incubación de células de músculo liso de rata con CT, inhibe la estimulación de incrementos en fosfato de inositol provocados por vasopresina. Se propone que en estos

casos, la proteína G involucrada está asociada, por un lado, con el receptor para los diferentes efectos u hormonas, y con las fosfolipasas por el otro.

Además, se sabe que la toxina del cólera causa la liberación, en células intestinales, de serotonina (5-hidroxitriptamina) y de péptido intestinal vasoactivo (VIP), sugiriendo que estos compuestos afectan directamente al sistema nervioso entérico. El hecho de que compuestos que afectan la neurotransmisión a nivel del intestino bloquean parcialmente la secreción inducida por la toxina parece apoyar tales estudios.

Sin embargo, al respecto no se han realizado estudios por otros grupos, pero la posibilidad de un papel activo del sistema nervioso entérico como reacción ante la citada toxina es ciertamente atractiva y tal vez merezca investigación ulterior. [48]

5) CUADRO CLINICO

El cuadro clínico típico se caracteriza inicialmente por sensación de plenitud abdominal e hiporexia; el paciente refiere mareo con disminución de la temperatura en partes distales de extremidades; en forma casi simultánea se hace aparente la diarrea, con evacuaciones que progresivamente se tornan líquidas, con rapidez aumentan su frecuencia, pudiendo ser hasta 20 a 25 en 24 horas; el volumen fecal llega a ser de 250 a 500ml por cada una, lo cual explica que pierdan un promedio de 8 litros al día, pudiendo perder una cantidad de líquidos similar a su peso en el transcurso del padecimiento.

El aspecto de las evacuaciones se describe como "agua de arroz", lo que es consecuencia de la gran cantidad de moco secretado en el intestino delgado como efecto de la toxina, sin embargo esto no es regla; y las evacuaciones pueden ser de color verde, sin otra característica especial a su naturaleza líquida y abundante. Por otro lado, el "olor a pescado" que se menciona en diversos textos, no es un hallazgo constante y su ausencia no descarta la presunción diagnóstica; la presencia de sangre en heces es un hallazgo poco frecuente. Se observa remisión espontánea de la diarrea al cabo de tres a cuatro días de atención intrahospitalaria. [29,39,40]

El segundo síntoma en orden de frecuencia es el vómito, que se inicia inmediatamente después de manifestarse la diarrea. En un principio puede contener residuos alimentarios, posteriormente es de contenido líquido acompañado de estado nauseoso persistente, que se desencadena fácilmente con la ingestión de líquidos o alimentos. Una vez que se inicia el manejo médico, el vómito cede espontáneamente en el término de 12 a 18 horas, por lo que no debe emplearse manejo médico antiemético.

Otro de los síntomas son la presencia de calambres, tanto a nivel abdominal como en las masas musculares de miembros inferiores. En ocasiones son de tal gravedad que ocasionan un estado aprensivo en el enfermo; estos se relacionan con la depleción de potasio intracelular, lo que también puede provocar, en casos graves, arritmias cardíacas y alteraciones electrocardiográficas. [29]

En raras ocasiones ocurre ileo paralítico sin presencia de evacuaciones, que se asocia a deshidratación grave, estado de choque y que puede confundirse con obstrucción intestinal. Este cuadro clínico recibió la denominación de cólera sicca (cólera seco). [29]

Si la depleción de líquidos por las evacuaciones continúa siendo significativa, en el término de unas cuantas horas se pone de manifiesto el cortejo signológico resultado de la depleción de agua y sales de los espacios intravascular y extracelular, así como de su pérdida hacia la luz intestinal. Con un gasto fecal promedio de 50ml/Kg/día, un adulto excreta por litro de evacuación 135mEq de sodio, 15mEq de potasio, 100mEq de cloro y 45mEq de bicarbonato.

Estas pérdidas se traducen inicialmente en signos de deshidratación, la que al progresar, hace aparentes los datos de acidosis clínica y estado de choque. Este último puede ser responsable de las alteraciones en el estado de conciencia del paciente, las cuales eventualmente son un dato que alerta y hace solicitar atención médica urgente. Los cambios hemodinámicos y del estado de conciencia pueden ocurrir en forma abrupta. [29]

6) COMPLICACIONES

Ya se ha señalado que la principal complicación del padecimiento es la deshidratación, frecuentemente acompañada de desequilibrio electrolítico con hiponatremia o hipernatremia, hipocaliemia y acidosis metabólica. Cuando aquélla se agrava, sobreviene el estado de choque con la característica de ser hipovolémico y que se puede corregir rápidamente con la administración de líquidos y bicarbonato.

En estrecha relación con la falta de atención médica oportuna, puede presentarse insuficiencia renal a causa de la deshidratación grave no tratada. En un principio, es de tipo prerrenal, pero si el estado de deshidratación se prolonga o produce estado de choque, puede ocurrir daño orgánico por necrosis tubular. [29]

7) DIAGNOSTICO

El diagnóstico se basa en varios puntos, primero se debe pensar en un posible caso o brote de cólera, segundo un paciente o pacientes con cuadro clínico compatible con cólera y resultados de laboratorio que demuestre el aislamiento de *V. cholerae* O1 toxígeno, sea de material fecal o de contenido gástrico intestinal y/o la seroconversión de anticuerpos vibriocidas o antitoxina colérica. [10, 12, 13, 24]

Una vez que el paciente manifiesta síntomas clínicos de cólera, es importante obtener adecuadamente la muestra y depositarla en un medio de transporte que permita a la bacteria llegar viable al laboratorio, para aislarla e identificarla como agente causal de la enfermedad.

Entre las muestras de elección está la materia fecal, que se puede colocar en un frasco de boca ancha con ayuda de un hisopo rectal o directamente de la materia fecal y depositarlo inmediatamente en el medio de transporte Cary-Blair, pero en caso de no disponer de éste, también se puede emplear el agua peptonada alcalina.

Vibrio cholerae se puede aislar de una muestra directa de vómito, que se colecta en un frasco o en una bolsa de polietileno perfectamente sellada.

Además de la materia fecal, otro tipo de muestra que puede obtenerse de seres humanos es el suero; se recomienda tomar sueros pares, de enfermos o de personas sospechosas por estar en condiciones de "alto riesgo", como son contactos asintomáticos intrafamiliares y casos de diarrea leves o graves. Los convalecientes y graves dan mayor positividad, prueba que se confirma por el aislamiento de la bacteria.

En algunos portadores el coprocultivo es negativo, pero la búsqueda de anticuerpos es positiva, dato útil en estudios retrospectivos. También es posible buscar anticuerpos antitoxina colérica, empleando una prueba de ELISA.

En 1971 se publicó en México el resultado de una encuesta de aglutinina contra *Vibrio cholerae* con 720 sueros, lo que reveló la ausencia de anticuerpos en personas sanas; en el grupo hubo 114 niños con diarrea por otras causas.

La infección se inicia con un periodo de incubación de dos a tres días, después de los cuales se manifiesta la enfermedad. Durante este tiempo y hasta el día 14 a partir de la infección, es posible tomar un coprocultivo con posibilidad de aislar *Vibrio cholerae* O1. La respuesta inmunitaria que se desencadena, se manifiesta hasta el octavo día después del inicio de la enfermedad, cuando se produce un incremento de los anticuerpos vibriocidas, que alcanzan su máximo a los 14 días y pueden mantenerse aun por meses y años, durante los cuales van disminuyendo lentamente. [10,12,13,24]

8) TRATAMIENTO

El tratamiento del Cólera es, en la mayoría de los casos, de fácil comprensión y aplicación. Permite la curación de 97 a 99% de los casos, en muy pocos días. En épocas pasadas la letalidad era hasta de 60%. Sin embargo, el éxito terapéutico actual depende del cumplimiento de varios requisitos, los más importantes de los cuales son el diagnóstico y el tratamiento oportunos, circunstancias críticas en los pacientes con esta enfermedad, que acusa una muy rápida evolución. [39]

La acción terapéutica más importante es la prevención y el tratamiento de la deshidratación, única que puede evitar la muerte y disminuir la letalidad. [41, 43]

Se debe determinar si el paciente cursa con deshidratación leve, moderada ó severa con estado de choque hipovolémico para determinar la terapéutica adecuada.

Plan Terapéutico A (ambulatorio):

En los pacientes con deshidratación leve o sin deshidratación, la Organización Mundial de la Salud (OMS), recomienda ofrecer sales de hidratación oral según la fórmula de la OMS, cuya composición por unidad es la siguiente: cloruro de sodio 3.5g, citrato de sodio 2.9g, cloruro de potasio 1.5g y glucosa 20g; lo cual se disuelve en un litro de agua. Se debe ofrecer libre demanda, después de cada evacuación. Además se deberá continuar con la dieta normal y aumentar la ingesta de líquidos caseros, evitar el uso de líquidos azucarados, sobre todo bebidas gaseosas, ya que agravan la diarrea e informar de probable progreso de la enfermedad: aumento del número de evacuaciones, vómitos frecuentes, sed intensa, disminución de la cantidad de orina, cambios en la conducta como irritabilidad y somnolencia, etc.

Si aparecieran estos síntomas el paciente, debe ser llevado inmediatamente a la unidad médica más cercana. Si no es así, las recomendaciones anteriores se mantendrán mientras dura la diarrea.

Plan terapéutico B:

Tratamiento de la deshidratación moderada ó sin choque, la cual se puede realizar en consultorio, área de hidratación oral o de hospitalización. Comprende los siguientes aspectos:

Hidratación oral con fórmula de la OMS a dosis de 100ml por kilogramo de peso en cuatro horas, evaluando al paciente cada 20 minutos. Si fuera necesario, se elevará la dosis a libre demanda.

Si el paciente no mejora o si se agrava antes de las cuatro horas, debe iniciarse la hidratación por vía intravenosa (plan C). Además del estado de hidratación, es necesario vigilar la frecuencia y el volumen de las evacuaciones, las características de los vómitos y la aparición de distensión abdominal o de oliguria.

Si el paciente mejora y se corrige la deshidratación, cabe reiniciar la dieta normal y continuar con las recomendaciones del Plan A.

Plan Terapéutico C

Tratamiento de la deshidratación severa ó con choque, se realiza en el hospital. Tiene como objetivo principal expandir rápidamente el volumen intravascular en un periodo de dos a cuatro horas, y convertir una deshidratación grave en una moderada. En esta forma se puede pasar sucesivamente al Plan B y al A.

La oportunidad para iniciar el tratamiento y la velocidad con que se corrija el estado de choque, son fundamentales para evitar la muerte. Por ello, en la unidad más cercada se deberá canalizar una o dos venas y, por medio de infusión rápida, administrar solución de Ringer lactato (Hartmann) o solución polielectrolítica de acuerdo a la siguiente fórmula: Solución de glucosa 5% 500cc, solución salina a 0.9% 500cc, bicarbonato de sodio a 7.5% 20cc y cloruro de potasio a 14.9% 10cc.

La dosis se calcula a 50ml/Kg de peso durante las primeras 3 horas. Una recomendación práctica es "pasar a chorro" la solución, hasta lograr la recuperación del pulso y de la presión arterial. El paciente debe ser evaluado cada 15 minutos. Si al término de las primeras tres horas de tratamiento persiste la deshidratación grave, se repite el tratamiento. Si mejora, se inicia el Suero Vida Oral a dosis de 25ml/Kg de peso y por hora, o más de acuerdo con la sed del paciente. Si no hay vómitos y disminuye la deshidratación, se retira la venoclisis, y se continúa con el Plan B y posteriormente con el A.

Otro punto de manejo es la alimentación; la alimentación normal, permite al igual que en cualquier enfermedad diarreica aguda, una rápida recuperación clínica y nutricional. Está plenamente demostrado que las dietas restrictivas no mejoran la evolución de las diarreas y, en cambio, si deterioran el estado nutricional.

Las tetraciclinas es el antibiótico de elección para el tratamiento del cólera. Reduce la duración de la diarrea, la frecuencia de recaídas, el volumen de las evacuaciones, los requerimientos de líquidos endovenosos y el tiempo de eliminación del *Vibrio cholerae* en las heces.

La doxiciclina, una forma de tetraciclina de acción prolongada, se administra en dosis única, con resultados semejantes a los de la tetraciclina; por lo tanto, se prefiere cuando se dispone de ella. En niños, en los cuales está contraindicado el uso de tetraciclinas, se utilizan otros antibióticos, como furazolidona, eritromicina, trimetoprim-sulfametoxazol y cloranfenicol.

Y por último, el punto más importante es la prevención de la propagación de la infección a partir de los casos identificados.

Reforzando todas las medidas de higiene personal y familiar, así como el estricto cumplimiento de las normas hospitalarias de higiene y asepsia, además agregar 50 a 100ml de solución de cloro comercial o de creolina a los recipientes con evacuación o vómitos, vaciar en el drenaje o letrina los desechos ya clorados, después de 30 minutos, en caso de no haber drenaje o letrina, cubrir los desechos con cal y enterrarlos.

Además se deben realizar los puntos indicados por la Organización de los Servicios de Salud que incluye, vigilancia epidemiológica, información social, capacitación a profesionales, dotación de insumos como sales de hidratación oral, soluciones electrolíticas, antibióticos específicos, etc.; y tener un sistema de información inmediato y permanente, que mantenga avisados a los comandos centrales, sobre la evolución de los brotes y las necesidades logísticas y de suministros. [42,43]

9) MECANISMOS DE REGULACION DE LA GLUCEMIA EN EL SUJETO NORMAL

En una persona normal que no ha ingerido alimentos por tres o cuatro horas, la cantidad de glucosa en sangre oscila alrededor de 90mg/dl, rara vez pasa de 140mg/dl, ni después de una comida que contenga grandes cantidades de carbohidratos. Valores por arriba de 120mg/dl de glucosa en sangre venosa se consideran como hiperglucemia, y será importante tomar en cuenta si este valor se obtuvo de una persona en ayuno o posterior a ingestión de alimentos, especificando el tiempo que ha transcurrido.

Recordemos la regulación de la glucemia. Como ya se mencionó en una persona normal la glucemia está controlada en valores muy estrechos, generalmente entre 80 y 90 mg/100ml en ayunas por la mañana. Esta concentración se eleva entre 120 a 140mg/100ml durante la primera hora, aproximadamente, después de una comida, pero los sistemas de retroalimentación para controlar la glucemia devuelven rápidamente este valor a cifras normales, generalmente en plazo de dos horas después de la última absorción de carbohidratos. Inversamente, en la inanición, la gluconeogénesis del hígado proporciona la glucosa necesaria para conservar normal el valor de la glucemia en ayunas.

Los mecanismos que actúan para lograr este grado de regulación tan elevado, se resume en los siguientes puntos:

1) El hígado funciona como un importante sistema amortiguador de la glucemia; es decir, cuando aumenta hasta un valor muy alto después de una comida y también la secreción de insulina hasta dos tercios de la glucosa absorbida en el intestino se almacenan casi de inmediato en el hígado en forma de glucógeno. En seguida, durante las horas siguientes, cuando disminuyen la glucemia y la secreción de insulina, el hígado libera nuevamente la glucosa a la circulación. En esta forma, el hígado disminuye unas tres veces las variaciones de la glucemia. De hecho, en pacientes con enfermedades hepáticas graves se torna casi imposible conservar la glucemia en valores estrechos.

2) Es obvio que tanto la insulina como el glucagon funcionan como sistemas separados de control por retroalimentación importantes para conservar normal la glucemia; cuando aumenta mucho se secreta insulina; a su vez, esta hormona disminuye la glucemia a cifras normales. Por el contrario, la disminución de glucosa en sangre estimula la secreción de glucagon que funciona entonces en forma opuesta aumentando la glucemia hasta su valor normal. En la mayor parte de los estados normales, el mecanismo de retroalimentación de la insulina probablemente es mucho más importante que el del glucagon, pero cuando disminuye la ingestión de glucosa o se utiliza durante el ejercicio u otras situaciones de estrés, sin duda el mecanismo del glucagon es de gran valor.

3) Asimismo, en la hipoglucemia el efecto directo de la concentración baja de glucosa en el hipotálamo estimula al sistema nervioso simpático. A su vez, la adrenalina -secretada

por las glándulas suprarrenales- aumenta la liberación de glucosa del hígado que también ayuda a proteger contra la hipoglucemia grave.

4) Por último, durante horas y días se secretan hormona del crecimiento y cortisol en respuesta a la hipoglucemia prolongada, y ambas disminuyen la utilización de glucosa por la mayor parte de las células del organismo. Este mecanismo también ayuda a normalizar la glucemia. [45]

10) RESPUESTA METABOLICA AL TRAUMA

Las infecciones, los traumatismos, los procesos inflamatorios, y algunas enfermedades malignas inducen una constelación de respuestas en el huésped que en su conjunto se denominan la "respuesta de fase aguda" ó "respuesta metabólica al trauma". Esta respuesta se asocia con cambios metabólicos característicos en la síntesis protéica hepática, pero con un exámen más minucioso, los cambios también ocurren en otros distintos sistemas incluyendo el hematológico, el endocrinológico, el neurológico y el inmunológico. Se observan en horas o días del inicio de la infección ó lesión.

Ejemplo de las proteínas hepáticas sintetizadas y que no se producen en estado de salud, son la proteína C reactiva, la cual puede utilizarse como un indicador de enfermedad; las concentraciones plasmáticas aumentadas de las proteínas, glucoproteínas y globulinas hepáticas de fase aguda son responsables de la elevación de la eritrosedimentación. Aumentan en la gluconeogénesis, el gasto de energía y la proteólisis muscular y contribuyen a la pérdida de peso. Puede presentarse además disfunción tiroidea y con frecuencia existe tolerancia anormal a la glucosa y metabolismo anormal de los lípidos. Además se desarrolla anemia a pesar de depósitos adecuados de hierro. Esto puede deberse al efecto supresor del FNT sobre la hematopoyesis. La hipergammaglobulinemia que a menudo es un componente de la respuesta de fase aguda puede estar mediada por la IL-6. Esta citoquina pirogénica induce la síntesis hepática de proteína de fase aguda y es un potente factor de crecimiento y diferenciación de los linfocitos B.

Aunque los cambios más notables en la respuesta de fase aguda se observan en pacientes con infecciones bacterianas, quemaduras ó lesiones múltiples, los clínicos también hallan cambios de fase aguda en los pacientes con infecciones ocultas o enfermedades crónicas como artritis reumatoidea, enfermedad de Crohn, enfermedades autoinmunes, cánceres silentes particularmente el carcinoma de células renales y la enfermedad de Hodgkin. Los distintos componentes de la respuesta son notablemente constantes a pesar de la considerable variedad de los procesos patológicos que la inducen.

Las citoquinas pirogénicas IL-1, el FNT, la IL-6 y, en menor grado, el INF-alfa pueden inducir en animales, en parte, muchos de los cambios de fase aguda que se observan en los seres humanos. El interferón-alfa es producido primariamente durante las infecciones virales. Aunque comparte con la IL-1, el FNT y la IL-6 la capacidad para producir fiebre, sueño y letargo, el IFN-alfa no induce síntesis protéica hepática de fase aguda. Por eso, no se observa comúnmente eritrosedimentación elevada y neutrofilia durante las infecciones virales.

El paciente con una infección bacteriana localizada representa un ejemplo excelente del desarrollo de la respuesta de fase aguda. Al inicio de la infección, los monocitos sanguíneos y los macrófagos tisulares son activados por fagocitosis del microbio invasor o por exposición a sus productos o toxinas; el proceso conduce a la síntesis y liberación

de las citoquinas pirogénicas. Estos mediadores ingresan a la circulación y alcanzan el encéfalo, donde inician la fiebre. Aunque la fiebre es claramente uno de los signos más obvios de respuesta de fase aguda, pueden presentarse otros componentes de la respuesta sin manifestaciones clínicas aparentes. Una de las medidas más sensibles de la respuesta de fase aguda es un aumento en el número y la inmadurez de los neutrófilos circulantes. La liberación de neutrófilos se debe a la acción directa de la IL-1 sobre los depósitos medulares de neutrófilos. Además, la IL-1 estimula a las células madre para que respondan más a distintos factores estimulantes de las colonias. Los niveles séricos de zinc y hierro están disminuidos. Una ferremia baja asociada con anemia en presencia de depósitos adecuados de hierro es característica de esta respuesta. Probablemente una ferremia disminuida juega un papel importante protegiendo al huésped contra distintas bacterias ya que puede suprimir el ritmo de crecimiento de varios microorganismos y de algunas células tumorales que tienen un requerimiento estricto de hierro como un factor de crecimiento.

Dentro de las 8-12 horas del inicio de la infección o el traumatismo, el hígado aumenta el ritmo de síntesis de las denominadas proteínas de fase aguda. La respuesta incluye aumentos en los niveles protéicos hallados normalmente en estado de salud así como la aparición de nuevas proteínas que sirven como marcadores de un acontecimiento patológico. Diversas proteínas plasmáticas normales aumentan varias veces, incluyen la haptoglobina, algunos inhibidores de las proteasas, componentes del complemento, la ceruloplasmina y el fibrinógeno. Sin embargo, los verdaderos reactivos de fase aguda aumentan varios cientos de veces. Ellos incluyen la proteína sérica A del amiloide y la proteína C reactiva. La síntesis de albúmina y de citocromo están disminuidas en esta respuesta.

A pesar de los procesos anabólicos del hígado, la respuesta de fase aguda se acompaña por un catabolismo pronunciado de la proteína muscular que se asocia con una pérdida de peso corporal y un balance negativo de nitrógeno global. La fiebre aumenta las demandas de oxígeno y calorías y un balance negativo de nitrógeno puede ser el resultado de la oxidación de aminoácidos del músculo esquelético, que contribuye a la emaciación. Estos aminoácidos son utilizados en su mayor parte para gluconeogénesis. Se necesitan aminoácidos para procesos inmunológicos y reparadores como la expansión clonal de linfocitos y la proliferación de fibroblastos. Además, se requieren para la síntesis de las proteínas hepáticas de fase aguda, las inmunoglobulinas y el colágeno. El mecanismo de aporte de aminoácidos para estas funciones celulares parece estar bien orquestado durante la respuesta de fase aguda. El catabolismo durante la infección y la inflamación difiere del de la inanición. La interleuquina-1 y el FNT inhiben la lipoproteinlipasa e interfieren así con el metabolismo de los lípidos, además inhiben el apetito en animales.

No es particularmente útil medir los niveles de hormona adrenocorticotrófica (ACTH), cortisol, hormona del crecimiento y vasopresina, aunque están elevados durante la respuesta de fase aguda.

No todas las enfermedades inflamatorias se asocian con niveles elevados de proteína C reactiva. La ausencia de cambios protéicos hepáticos y neutrofilia en la respuesta de fase aguda parecen relacionarse con la presencia de inhibidores circulantes de la IL-1 y el FNT.

No está enteramente claro el papel de las proteínas de fase aguda en la defensa del huésped y la reparación, sin embargo, lo que queda claro es que la producción y la estructura física de estas proteínas se han conservado durante 400 millones de años de evolución y en consecuencia han sido presumiblemente útiles para el huésped. Ello indica que la respuesta de fase aguda, es un aspecto positivo de la defensa del huésped contra la infección. [44]

PARTE II

HIPERGLICEMIA EN

GASTROENTERITIS

POR

VIBRIO CHOLERAЕ

RESUMEN

Al hablar de la infección por *Vibrio cholerae* ante todos surge la imagen dramática del cólera como un cuadro explosivo de diarrea y vómito que puede llevar a estado de choque hipovolémico; sin embargo, la mayoría de las infecciones (75%) producidas por *Vibrio cholerae* cursan asintomáticas, sobre todo en niños. De los pacientes con manifestaciones clínicas, una parte presenta cuadros diarreicos leves indistinguibles de las diarreas causadas por otros agentes infecciosos. Sólo una proporción de las personas infectadas cursan con cuadros graves. [4]

El agente causal es el *Vibrio cholerae*, bacilo aerobio, gramnegativo, con más de 90 serogrupos; dos biotipos: el Clásico y El Tor; y tres serotipos: Inaba, Ogawa e Hykkojima. Las cepas de *Vibrio cholerae* O1 producen una toxina que es la proteína responsable de la fisiopatología del cuadro clínico.

El primer caso confirmado de cólera por *Vibrio cholerae* O1, Inaba, El Tor en México, se detectó el 17 de junio de 1991, en un hombre de 68 años, residente del Municipio de Sultepec, Estado de México. Este evento desencadenó una serie de acciones de control y prevención que permitieron la detección de 27 casos adicionales en esa zona. Una semana después (26 de junio), se identificó la transmisión del cólera en el Valle de Tula, Hidalgo, con afección posterior a 13 localidades más de este estado, reportándose 50 casos en el transcurso de un mes. El tercer foco fue en la Huasteca con 138 casos. En forma paralela se presentaron brotes en Miahuatlán, Puebla y Ciudad Hidalgo, Chiapas, para llegar a un total de 253 casos comunicados en los primeros 43 días de transmisión de cólera en el país. A dos meses de reportado el primer caso se identificaron 402 en cinco entidades, de los cuales 20% requirieron hospitalización y sólo cinco de ellos fallecieron. En el transcurso de 1991 se observó un incremento en el número de casos hasta el mes de octubre, a partir del cual se notó un descenso importante en la notificación hasta fines de diciembre. La diseminación a otras entidades del país respondió a la diversidad de vías de comunicación entre las zonas afectadas. La transmisión del cólera avanzó durante 1991 a 17 estados donde se detectaron 2,690 casos y se reportaron 34 defunciones. En 1992 la transmisión se diseminó por 29 estados, reportándose un total de 8,162 casos y 99 defunciones. Los estados con mayor número de casos fueron Guerrero con 1,539 casos, Campeche 1,282, Yucatán 846, Chiapas 449, Michoacán 390, Tabasco 346, en donde se concentraron 69% de los casos reportados. Cabe señalar que sólo 22% de los casos requirieron hospitalización.

Durante la atención de pacientes con gastroenteritis por *Vibrio cholerae* en el Hospital General de México de la Secretaría de Salud, durante los años de 1991 a 1993, se observó la presencia de hiperglucemia al ingreso de estos pacientes.

Investigamos sobre la presencia de hiperglucemia en pacientes con gastroenteritis aguda por *Vibrio cholerae*, encontrando que no existen estudios controlados que hablen

sobre esto, y hasta el momento, en la literatura sólo se había mencionado la presencia de hipoglucemia como una rara complicación en cuadros severos de cólera. [16]

Por lo que iniciamos un estudio de cohorte retrospectivo, con revisión de 218 expedientes clínicos del Archivo General de este hospital, con tres grupos: 1) Casos cólera (expuestos), corroborados por cultivo, 2) Control-1 (no expuestos), casos de gastroenteritis de cualquier otra etiología, excepto cólera, y 3) Control-2 (no expuestos), formado por pacientes con padecimientos agudos, no infecciosos que ameritaron hospitalización.

Cada caso cólera fué pareado con los controles, con fecha de ingreso más/menos 15 días, 10 años de edad y con el mismo sexo. Se tomó referencia de hiperglucemia valores por arriba de 120mg/dl, determinado por el Consenso Funsalud para la Fundación Mexicana para la Salud, realizada por un grupo de expertos de la Organización Mundial de la Salud. Dividiendola en forma arbitraria por nosotros como leve (121-140mg/dl), moderada (141-240mg/dl) y severa (241 mg/dl ó mayor).

Se llenó para cada paciente un formato elaborado previamente, recolectando antecedentes de diabetes, diagnóstico, glucemia de ingreso y control a las 72 horas, tratamiento recibido para hiperglucemia, duración de hiperglucemia y tratamiento de ésta, entre otros datos.

Los criterios de exclusión fueron cuatro; ser diabético, estar bajo tratamiento esteroideo al ingreso, tener gastroenteritis subaguda de una semana de evolución al ingreso y, no tener reporte de glucemia al ingreso.

Se realizó el análisis estadístico en el paquete EpiInfo, versión 5, con series de Taylor para límites de confianza. También se calcularon chi-cuadrada y valor de "p".

Fueron excluidos 54 casos; 16 (29.2%) por ser diabéticos, 5 (9.2%) por estar bajo tratamiento esteroideo, 15 (27.7%) por presentar gastroenteritis subaguda de una semana de evolución a su ingreso, y 18 (33.3%) por no tener cuantificación de glucemia al ingreso. Los pacientes estudiados fueron 164; casos cólera 54 pacientes (32.9%), control-1 47 pacientes (28.7%) y control-2 con 63 pacientes (38.4%).

La prevalencia de hiperglucemia total para los pacientes estudiados fue de 56.7%, siendo de 82.6% en el grupo de cólera, de 55.3% en los pacientes control-1, y 36.5% para los pacientes control-2.

El análisis estratificado por grupos de edad e hiperglicemia para los tres grupos mostró significancia estadística a 95% de confianza en el grupo de 25 a 44 años, con una χ^2 de 11.03 (con dos grados de libertad) y $p=0.004$.

En cuanto al análisis estratificado por sexo, se encuentra para el femenino una diferencia estadísticamente significativa, con χ^2 de 16.83 (dos grados de libertad) y $p=0.0002$. Para el sexo masculino se encuentra, de la misma manera una significancia

estadística, con χ^2 de 8.32 y $p=0.015$. El análisis estratificado por edad y sexo también muestra una asociación estadísticamente significativa para la presentación de hiperglucemia cuando existe cuadro de cólera para hombres y mujeres de 25 a 44 años y de 45 a 64 años. Para los grupos de edad y sexo la muestra no fue suficiente para este análisis.

El estudio mostró una asociación entre el tener cólera y desarrollar hiperglucemia en comparación con padecer cualquier otro tipo de gastroenteritis, con RR de 2.23 (1.57,3.17), χ^2 de 23.83 (1 grado de libertad) y $p=0.0000011$. Asimismo existe asociación entre cólera e hiperglucemia comparado con cuadros diferentes de gastroenteritis, con RR de 1.47 (1.1, 1.96), χ^2 de 8.01 y $p= 0.0046$.

Se deberán realizar estudios para investigar la fisiopatología de ésta hiperglucemia en infección por *Vibrio cholerae*, así como para valorar exactamente la duración y manejo requerido.

I.- INTRODUCCION

a) ANTECEDENTES

Seis pandemias de cólera han existido en las últimas 20 centurias. La séptima y última pandemia de gastroenteritis por *vibrio cholerae* se inició en Bangladesh en 1987, propagándose a Perú en enero de 1991. En América se identificó *vibrio cholerae* 01, serotipo Inaba, biotipo El Tor como el agente causal. El primer caso reportado en México fué el 27 de agosto de 1991.[35]

El *vibrio cholerae* es un bacilo gram-negativo con forma de coma con un flagelo polar. Hay varios subgrupos, el 01 es el mayor causante de epidemias. El subgrupo 01 tiene dos serotipos: Inaba y Ogawa; y dos biotipos: Clásico y El Tor. [17]

El *vibrio cholerae* puede causar una infección intestinal aguda, que se caracteriza por vómitos y diarrea acuosa abundante. Se puede complicar con deshidratación, y en casos graves, colapso circulatorio y acidosis metabólica. El periodo de incubación varía de unas horas a cinco días. Las manifestaciones clínicas del cólera son resultado de la reacción del huésped frente a la enterotoxina extracelular que produce el *vibrio cholerae*, la cual es una molécula compleja formada por dos subunidades principales: A, responsable de la actividad biológica; y B, responsable de la unión toxina-membrana celular intestinal. La subunidad B se une irreversiblemente con las moléculas de sialoganglósido GM-1 en el intestino delgado. Después de la unión, las subunidades A y B se disocian, atraviesan la membrana celular y provocan aumento de la actividad de la adenil-ciclasa; en consecuencia se incrementa el nivel de AMP-cíclico intracelular que estimula la secreción de cloro e inhibe la absorción de sodio, esto produce aumento de la secreción rápida de electrolitos hacia la luz intestinal. El resultado es que se produce líquido con bicarbonato, concentrado al doble del valor plasmático normal y potasio de cuatro a ocho veces más. La patogenicidad de *vibrio cholerae* es producto tanto de la toxina como de su adhesividad al epitelio intestinal y su movilidad. [17, 27, 29]

Swerdlow, Allen y colaboradores, reportan (1992) hipoglucemia como una rara complicación en cólera severa [16]. sin embargo durante esta pandemia, observamos en los pacientes internados en el Hospital General de México de la Secretaría de Salud, el hallazgo de laboratorio de hiperglucemia a su ingreso que remitía en unos días aún sin manejo. Esto nos motivó a realizar esta investigación.

Itaka-M y colaboradores examinaron los efectos de la toxina del cólera sobre el eje pituitaria-tiroides y el sistema inmune en ratas Bio-Breeding/Tokio (BB/TKy), las cuales espontáneamente desarrollaron diabetes mellitus insulino-dependiente y tiroiditis linfocítica. Este estudio mostró que la toxina del cólera suprime la producción de anticuerpos anti-tiroglobulina y tiene efecto estimulante sobre tirocitos en estas ratas. [37]

Fouad-F.M. y colaboradores estudiaron la respuesta de las proteínas plasmáticas de fase aguda en intoxicación por cólera en ratas sanas y diabéticas, tratando de establecer la respuesta de la maquinaria hepática para la biosíntesis de proteínas plasmáticas en intoxicación por cólera para examinar la respuesta similar de alloxan-diabéticos con hepatocitos con mínima capacidad de síntesis de proteínas del plasma. Lesiones directas de las membranas plasmáticas de hepatocitos de ratas macho por administración de toxina del cólera resultó en una típica respuesta de fase aguda de proteínas plasmáticas, las cuales regresaron a niveles similares en controles sanos en 240 horas post-intoxicación. Se propusieron 3 mecanismos para explicar esto: 1) rápida formación de un complejo estable entre subunidad B de la toxina y gangliósido GM1 de la membrana plasmática del hepatocito. Una respuesta de fase aguda es inducida en respuesta a las alteraciones de la membrana del hepatocito; 2) la relación del complejo membrana-colerágeno, del polipéptido A1 y su subsecuente penetración a la membrana hepática resulta en ambos: activación de adenilato ciclasa e incremento de la permeabilidad vascular de la membrana hepática. Esto ocasiona, exudación del plasma en la cavidad peritoneal; y 3) el incremento del flujo de las membranas hepáticas provee la continua renovación de proteínas que la membrana plasmática requiere para su reparación posterior a la endocitosis de la toxina, produciendo regresión de la respuesta de fase aguda. En ratas diabéticas, se ha visto que aumentan la biosíntesis de proteínas plasmáticas y marcada reducción en la glucosa libre sérica. [38]

No existen estudios controlados que hablen sobre hiperglucemia en infección por *vibrio cholerae*.

b) HIPOTESIS

HIPOTESIS

La gastroenteritis por *Vibrio cholerae* provoca hiperglucemia transitoria.

c) OBJETIVOS

1.- Conocer si la gastroenteritis por *Vibrio cholerae* provoca hiperglucemia transitoria.

2.- Dar pauta para el manejo de hiperglucemia en el cuadro agudo de gastroenteritis por *Vibrio cholerae*.

d) JUSTIFICACION

Al realizar esta investigación tratamos de conocer si la hiperglucemia es parte del cuadro clínico agudo de gastroenteritis por *Vibrio cholerae*, si se relaciona o no con antecedentes de diabetes mellitus o si es parte de la respuesta metabólica al trauma infeccioso.

El corroborar la hiperglucemia transitoria asociada a gastroenteritis por *vibrio cholerae* ayudará a establecer pautas para el manejo de la hiperglucemia aunado al manejo establecido para gastroenteritis por *vibrio cholerae*.

II.- MATERIAL Y METODOS

Se trata de un estudio de cohorte retrospectivo. Se revisaron 218 expedientes clínicos de pacientes internados de 1991 a 1993 en el Hospital General de México, S.S., incluidos en los siguientes grupos:

Grupo 1) Expuestos (casos cólera), corroborados por cultivo.

Grupo 2) Control-1 (no expuestos), casos de gastroenteritis de cualquier otra etiología, excepto cólera, que ameritaron manejo intrahospitalario.

Grupo 3) Control-2 (no expuestos), pacientes con padecimientos agudos, no infecciosos que ameritaron hospitalización al servicio de urgencias de éste hospital, y que se conoce ocasionan respuesta metabólico al trauma como infarto agudo al miocardio, enfermedad vascular cerebral, etc.

Los casos cólera se obtuvieron del registro nominal de casos de cólera confirmados por el laboratorio central de este hospital y el INDRE (Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica).

Ambos controles fueron seleccionados del archivo de internamientos diarios del servicio de urgencias, que se encuentra en epidemiología de éste hospital. Fué pareado cada caso Cólera con los controles, con fecha de ingreso más/menos 15 días, más/menos 10 años de edad y con el mismo sexo.

En este estudio, las glucemias fueron medidas por medio de técnica enzimática, con computadora Hitachi 717 y 911. Tomamos referencia de hiperglucemia valores por arriba de 120mg/dl, valor determinado por el Consenso Funsalud de la Fundación Mexicana para la Salud, realizada por un grupo de expertos de la Organización Mundial de la Salud. Fué dividida en forma arbitraria por nosotros como leve (121-140mg/dl), moderada (141-240mg/dl) y severa (241mg/dl ó mayor).

Los antecedentes heredo-familiares para diabetes mellitus, se consideraron positivos únicamente si dependía de familiares de primer grado (padres y/o hermanos).

Una vez seleccionados los casos se llevó a cabo la revisión de expedientes clínicos en el archivo general de este hospital, llenando un formato elaborado previamente; recolectando antecedentes de diabetes mellitus, diagnóstico, glucemia de ingreso y control a las 72 horas, y y tratamiento recibido para hiperglucemia, entre otros.

Los criterios de exclusión fueron cuatro; ser diabético, estar bajo tratamiento esteroideo al ingreso, tener gastroenteritis subaguda de 1 semana de evolución al ingreso, y no tener reporte de glucemia al ingreso.

Con todos los formatos completos, se realizó el análisis estadístico en el paquete EpiInfo, versión 5; con series de Taylor para Riesgo Relativo. También se calculó Chi2 y valor de "p".

La variable independiente fue la infección por *Vibrio cholerae* y la variable dependiente los valores de glucemia. Se realizó un análisis bivariado manejando a la variable dependiente como variable nominal.

III.- RESULTADOS

Se revisaron 218 expedientes de pacientes admitidos en el Hospital General de México, S.S., excluyéndose 54 casos del estudio; 16 pacientes (29.2%) por ser diabéticos, 5 pacientes (9.2%) por estar bajo tratamiento con esteroides, 15 pacientes (27.7%) por presentar gastroenteritis subaguda de una semana de evolución a su ingreso, y 18 pacientes (33.3%) por no tener cuantificación de glucemia al ingreso.

Los pacientes estudiados fueron 164, distribuyéndose en 3 grupos: Grupo 1 (expuestos) con casos Cólera, 54 pacientes (32.9%); Grupo 2 ó control-1 (no expuestos) de casos de gastroenteritis de cualquier etiología excepto cólera, 47 pacientes (28.7%); y el grupo 3 ó control-2 (no expuestos) con 63 pacientes (38.4%) con eventos agudos, no infecciosos que ameritaron hospitalización. Los principales aparatos y sistemas implicados en el grupo control-2 fueron digestivo con 32 casos (50.7%) con padecimientos del tipo de enfermedad ácido-péptica activa y sangrado de tubo digestivo principalmente; sistema nervioso central y periférico con 10 casos (15.9%) con padecimientos del tipo de enfermedad vascular cerebral y síndromes convulsivos secundarios a otras patologías; cardiovascular con 9 casos (14.2%) con padecimientos del tipo de infarto agudo del miocardio y taquicardia supraventricular; y patología del aparato respiratorio 5 casos (7.9%) 3 con crisis asmática y 2 con edema agudo pulmonar de diferentes etiologías.

La distribución por edad y sexo de todos los pacientes estudiados se presenta en la tabla I.

Tabla I: Distribución por edad y sexo de los 164 pacientes estudiados.

Grupo de Edad	Sexo		Total
	Femenino	Masculino	
15 a 24 años	6	10	16
25 a 44 años	29	30	59
45 a 64 años	26	23	49
65 y más	26	14	40
Total	87	77	164

La distribución por año de los tres grupos estudiados se presenta en la tabla 2. Asimismo, la distribución por edad y sexo en los 3 grupos, se presenta en las gráficas 1, 2 y 3 (anexos)

Tabla 2: Distribución por año de los grupos estudiados.

Grupo	Año			Total
	1991	1992	1993	
Cólera	6	12	36	54
Control-1	7	16	24	47
Control-2	6	13	44	63
Total	19	41	104	164

En las Gráficas 4 y 5 se muestra la relación de mes de ingreso (temporalidad) durante los 3 años del grupo-I de casos cólera. (anexos)

Tuvieron antecedente heredo-familiares de diabetes mellitus 4 pacientes con cólera (2.4 %), 4 pacientes (2.4%) del grupo control-1 y 8 pacientes (4.9 %) del grupo control-2. 128 pacientes (78 %) no tuvieron este antecedente y en 20 pacientes (12.1 %) se ignoró este dato.

En cuanto a la prevalencia de hiperglucemia de los pacientes estudiados encontramos hiperglucemia al ingreso en 93 (56.7 %), normoglucemia en 71 pacientes (43.3%) y ninguno con hipoglucemia.

Los pacientes que presentaron hiperglucemia en el grupo I (casos cólera), de 54 pacientes revisados, 44 (82.6%); de 47 pacientes del grupo control-1, 26 (55.3%); y del grupo control-2 de 63 pacientes, 23 (36.5%) también presentaron hiperglucemia.

De acuerdo a los niveles de hiperglucemia se clasificaron en leve (121-180mg/dl), moderada (181-240mg/dl) y severa (241mg/dl ó mayor). En la tabla 3 se muestra la distribución de los niveles de glucemia en los diferentes grupos al ingreso.

Tabla 3. Distribución de glucemia al ingreso por grupos, y su severidad.

GLUCEMIA DE INGRESO	COLERA	CONTROL-1	CONTROL-2	TOTAL
Normogluc	10 (18.5%)	21 (44.7%)	40 (63.5%)	71 (43.3%)
Hipergl. Leve	24 (44.4%)	14 (29.8%)	18 (28.6%)	56 (34.1%)
Hipergl. Mod	8 (14.8%)	8 (17.0%)	4 (6.4%)	20 (12.2%)
Hipergl. Sev	12 (22.3%)	4 (8.5%)	1 (1.6%)	17 (10.4%)
TOTAL	54	47	63	164 (100%)

Los niveles control de la glucemia a las 72 horas, por grupos y severidad se presentan en la tabla 4.

Tabla 4 : Niveles de glucemia de control, y severidad de hiperglucemia en cada grupo estudiado.

GLUCEMIA CONTROL	COLERA	CONTROL-1	CONTROL-2	TOTAL
Hipogluc.	1(1.9%)	0(0.0%)	0(0.0%)	1(0.6%)
Normogluc.	32(59.2%)	18(38.3%)	37(58.7%)	87(53.0%)
Hipergl. Leve	11(20.4%)	3 (6.4%)	11(17.5%)	25(15.3%)
Hipergl. Mod	2(3.7%)	0	1(1.6%)	3(1.8%)
Hipergl. Sev	0	0	1(1.6%)	1(0.6%)
Sin control	8(14.8%)	26(55.3%)	13(20.6%)	47(28.7%)
Total	54	47	63	164(100.0%)

En relación con la severidad de hiperglucemia (leve, moderada, severa) con la duración en días del padecimiento en cada grupo, encontramos que en los 54 casos cólera hubo 44 pacientes (81.5%) con hiperglucemia; de los cuales fueron 24 pacientes con hiperglucemia leve (54.5%), moderada 8 pacientes (18.1%), y severa 12 pacientes (27.3%); el resto (10 pacientes) tuvieron normoglucemia. El rango de días de estancia fué de 1-9 días con promedio de 1.83 días de estancia.

En el grupo control-1, en total 47 pacientes de los cuales 14 (29.8%) tuvieron hiperglucemia leve, 8 (17%) tuvieron hiperglucemia moderada, 4 (8.5%) hiperglucemia severa, y 21 pacientes (4.7%) normoglucemia. Con rango de duración de estancia en días de 1-90, ya que un paciente (con hiperglucemia moderada) tuvo una estancia de 90 días en base a estudio de otros diagnósticos evolutivos. El promedio de días de estancia fué de 4.12.

En el grupo control-2 con 63 pacientes, de los cuales tuvieron hiperglucemia leve 18 (28.6%), hiperglucemia moderada 4 (6.3%), hiperglucemia severa 1 (1.6%) y normoglucemia 40 pacientes (63.5%). Rango de estancia de 1-20 días con promedio de 3.6 días.

Se realizó el análisis de resultados con límites de confianza 95% de Cornfield en series de Taylor para riesgo relativo (RR).

Comparando los casos cólera con el control-1 la RR fué de 1.47 con IC 95% de 1.11 a 1.96. Se realizó análisis estratificado por grupo de edad (15-24 años, 25 a 44 años, 45 a 64 años y 65 ó mayor) comparando al grupo-1 (cólera) con los controles-1 encontrando un RR de 1.50 para el grupo de 15-24 años (IC 95% de 0.41-5.45). El RR para el grupo-1 de 25 a 44 años fué de 1.81 con IC 95% de 1.08-3.04. Para el grupo de 45 a 64 años el RR es de 1.13 con IC 95% de 0.81-1.59; y para el grupo de 65 años ó mayor el RR es de 1.87 con IC 95% de 0.76-4.55. El RR ponderado para los 4 estratos, de 1.46 con límites de confianza de Greenland/Robins de 1.10-1.94.

Al analizar hiperglucemia contra normoglucemia entre los casos de cólera y el control-2, se obtuvo un RR de 2.23 con IC 95% de 1.57 a 3.17.

El análisis estratificado de los casos con los controles-2 por grupo de edad tenemos que para el de 15-24 años no se pudo calcular por haber una celda en cero. Para el de 25-44 años tenemos RR= 2.79 (IC 95% de 1.51-5.15); para 45-64 años, RR=3.68 (IC 95% de 1.34-10.11); para el de 65 años ó mayor, RR= 1.20 (IC 95% de 0.79-1.81). El RR ponderado es de 2.23 con límite de confianza de Greenland/Robins=1.57- 3.23

El análisis de los casos (cólera) con los controles-1 estratificado por sexo nos da un RR de 1.57 para el sexo femenino y de 1.37 para el masculino (IC 95% de 1.07-2.31 y 0.89-2.10 respectivamente). RR ponderado 1.47 (IC 95% 1.10-1.96).

El análisis de los casos con los controles-2 estratificado por sexo nos da un RR de 2.35 para el sexo femenino y de 2.35 para el masculino (IC 95% 1.52-3.63 y 1.21-3.8) respectivamente. El RR ponderado es de 2.26 (IC 95% de 1.59-3.20).

En la tabla 5 se resumen los resultados obtenidos en el análisis estratificado en los grupos, reportando riesgo relativo, intervalo de confianza, chi-cuadrada y valor de "p".

Tabla 5. Reporte de resultados obtenidos en el análisis estratificado en los grupos, el grupo cólera no cuenta con resultados pues es el grupo de referencia.

Grupo	P. de H.*	RR	IC	chi-cuadrada	p
Cólera	82.6%				
Control-1	55.3%	1.47	1.11-1.96	8.01	0.0046
Control-2	36.5%	2.23	1.57-3.17	23.83	0.000011

En cuanto al tratamiento que recibieron los pacientes para la hiperglucemia tenemos que se manejaron sólo con dieta: un paciente de cólera (1.85%) y uno del grupo control-1 (2.1%) ambos con hiperglucemia moderada; con insulina: un paciente del grupo control-1 (2.1%) con hiperglucemia moderada y dos pacientes del grupo control-2 (3.2%) con hiperglucemia leve; con insulina-hipoglucemiantes oral, tres pacientes con cólera (5.6%) uno con hipoglucemia moderada y dos severa; no recibieron tratamiento hipoglucemiantes 113 pacientes y se ignora si recibieron manejo el resto. Esto se resume en la tabla 6.

De los 8 pacientes que recibieron tratamiento: para los pacientes de cólera con hiperglucemia moderada, el tratamiento fue por un día en un paciente y el otro quedó con tratamiento permanente; con hiperglucemia severa hubo dos con tratamiento, uno por 13 días y otro con tratamiento permanente. Para los controles-1 con hiperglucemia moderada, ambos con tratamiento por 6 días. Y para los controles-2 con hiperglucemia leve, dos pacientes, uno con tratamiento por 2 días y el otro por 4 días.

La duración de la hiperglucemia después de las 72 horas no pudo ser valorada por falta de datos en los expedientes.

Tabla 6. Tipo de manejo para hiperglucemia en los tres grupos.

Tx Hipergluc.	Cólera	Control-1	Control-2	Total
Sólo dieta	1 (1.85%)	1 (2.1%)	0	2 (1.2%)
Hipogl. orales	0	0	0	0
Insulina	0	1 (2.1%)	2 (3.2%)	3 (1.8%)
Insulina-H.O.	3 (5.6%)	0	0	3 (1.8%)
Ninguno	32 (59.3%)	32 (68.1%)	49 (77.8%)	113 (68.9%)
Se ignora	18 (33.3%)	13 (27.7%)	12 (19.0%)	43 (26.3%)
Total	54	47	63	164

Del total de pacientes estudiados encontramos que 19 pacientes fueron dados de alta por curación (11.6%), 105 pacientes por mejoría (64%), 4 pacientes por alta voluntaria (2.4%), ocurrieron 18 defunciones (11%) y se ignora la condición de egreso en 18 pacientes (11%). Esto se resume en la tabla 7, donde además se relaciona con el valor de glucemia (hiperglucemia/normoglucemia) en cada grupo.

Tabla 7. Condiciones de egreso en los grupos estudiados, relacionando con la presencia ó no de hiperglucemia.

Egreso por...	Cólera		Control-1		Control-2		Total
	HG / NG- Total	Total	HG / NG- Total	Total	HG / NG- Total	Total	
Curación	8 / 2	10	4 / 1	5	0 / 4	4	19(11.6%)
Mejoría	32 / 8	40	15 / 12	27	13 / 25	38	105(64.0%)
Defunción	4 / 0	4	1 / 0	1	6 / 7	13	18(11.0%)
Voluntaria	0 / 0	0	0 / 2	2	2 / 0	2	4(2.4%)
Se ignora	0 / 0	0	6 / 6	12	2 / 4	6	18(11.0%)
Total	44 / 10	54	26 / 21	47	23 / 40	63	164(100%)

* HG= hiperglucemia, NG= normoglucemia

De las 18 defunciones que ocurrieron fueron 4 de casos cólera (22.2%), uno con hiperglucemia leve, uno con hiperglucemia moderada y dos con severa. Del grupo control-1 falleció un paciente (5.6%) con hiperglucemia moderada. Y del grupo control-2 fallecieron trece pacientes (72.2%) cinco con hiperglucemia leve, uno con moderada y siete con severa.

IV.- DISCUSION

El análisis estratificado por grupos de edad e hiperglucemia para los tres grupos mostró significancia estadística a 95% de confianza en el grupo de 25 a 44 años, con una chi-cuadrada de 11.03 (con dos grados de libertad) y $p= 0.004$.

En cuanto al análisis estratificado por sexo, se encuentra para el femenino una diferencia estadísticamente significativa, con chi-cuadrada de 16.83 (dos grados de libertad) y $p= 0.0002$. Para el sexo masculino se encuentra, de la misma manera una significancia estadística, con chi-cuadrada de 8.32 y $p= 0.015$. El análisis estratificado por edad y sexo también muestra una asociación estadísticamente significativa para la presentación de hiperglucemia cuando existe cuadro de cólera para hombres y mujeres de 25 a 44 años y de 45 a 64 años. Para los otros grupos de edad y sexo la muestra no fue suficiente para este análisis.

El estudio mostró una asociación entre el tener cólera y desarrollar hiperglucemia en comparación con padecer cualquier otro tipo de gastroenteritis, con riesgo relativo de 2.23 (1.57 a 3.17), chi-cuadrada de 23.83 (un grado de libertad) y $p= 0.0000011$.

Asimismo, existe asociación entre cólera e hiperglucemia comparado con cuadros diferentes de gastroenteritis, con RR de 1.47 (1.1 a 1.96), chi cuadrada de 8.01 y $p= 0.0046$.

La prevalencia total para los pacientes estudiados fué de 56.7%, siendo de 82.6% en el grupo de cólera, de 55.3% en los pacientes con GEPI aguda no cólera, y de 36.5% para los pacientes con otros padecimientos. Se aprecia una diferencia estadísticamente significativa con chi-cuadrada de 24.04 y $p= 0.00000612$.

Aun si se agrupan los pacientes normoglucémicos con los que tienen hiperglucemia leve y los de niveles de hiperglucemia moderada y severa, se mantiene la diferencia estadísticamente significativa, mostrando un mayor riesgo para los pacientes de cólera de desarrollar hiperglucemia a niveles mayores de 180mg/dl.

Al contrario de lo que se ha mencionado en la literatura mundial, no tuvimos ningún paciente con cuadro grave de cólera que presentara hipoglucemia. [16]

Por las condiciones de padecimientos y tipos de pacientes de nuestro hospital (con pobre educación médica), por lo general llegan con varias horas de evolución de su padecimiento y sinó en ayuno total, sí con pobre ingesta tanto de alimentos como de líquidos. En todo caso los pacientes del grupo control-2 que por el tipo de padecimientos podrían solicitar servicio médico en forma más urgente (con menos horas de evolución de su padecimiento) podrían ser los que no tuvieran ayuno de más de 4 horas. Esto podría apoyar más el resultado de esta investigación.

Se deberán realizar estudios posteriores para investigar la causa de la hiperglucemia en infecciones agudas por *Vibrio cholerae*, así como para valorar exactamente la duración de la hiperglucemia y su mejor tratamiento.

V.- CONCLUSIONES

Los datos que obtuvimos al análisis estratificado por grupos de edad y sexo, apoyan la hipótesis de que el padecer infección gastrointestinal aguda por *Vibrio cholerae* implica mayor riesgo de presentar hiperglucemia que en las gastroenteritis de otras etiologías o alguna otra enfermedad como las seleccionadas para el grupo control-2.

Aparentemente no es únicamente una respuesta metabólica al trauma y deberá investigarse posteriormente este punto de la fisiopatología del cólera, así como la duración promedio de hiperglucemia y el manejo más oportuno de ésta. Por lo que se deberán realizar estudios prospectivos, con medición de citoquinas y su interacción en la gluconeogénesis y/o medición de acción de la toxina colérica en la interacción de la gluconeogénesis.

Al parecer la hiperglucemia fué transitoria, y probablemente en los casos de leve y moderada no necesita control específico de la hiperglucemia.

Otro mecanismo que deberá investigarse y que pudiera estar en relación a la hiperglucemia, es el aumento en la resistencia a la insulina periférica, por lo que será necesario estudiar más los niveles de insulina, que al parecer se encuentran elevados en los estados de inanición.

VI.- ANEXOS

CLASIFICACION _____

ESTUDIO SOBRE NIVELES DE GLUCOSA EN SANGRE

FICHA DE IDENTIFICACION

FOLIO _____

NOMBRE _____

EDAD _____ SEXO _____ No.EXP. _____ F.INGRESO _____

DIABETES EN LA FAMILIA NO _____ SI _____ QUIENES? _____

DIABETES DEL PACIENTE NO _____ SI _____ DESDE CUANDO? _____

TRATAMIENTO CON MEDICAMENTOS PREVIOS A SU INGRESO

ESTEROIDES NO _____ SI _____

OTROS NO _____ SI _____

ESPECIFICAR _____

DIAGNOSTICO(S) DE INGRESO _____

DURACION DE EL P.A. AL MOMENTO DE INGRESO _____

ANTECEDENTES DE GEPI EN LA ULTIMA SEMANA NO _____ SI _____

GLUCEMIA AL INGRESO AL HOSPITAL _____ GLUCEMIA A LAS 72HRS. _____

TRATAMIENTO HIPOGLUCEMIANTE

NO _____ SI _____ TIPO/DOSIS _____

DURACION _____

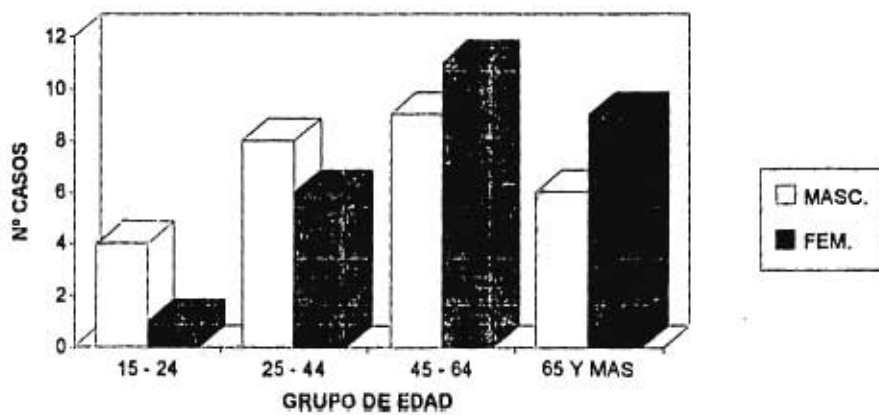
DURACION DE HIPERGLUCEMIA _____

OBSERVACIONES _____

LLENADO POR: _____ FECHA _____

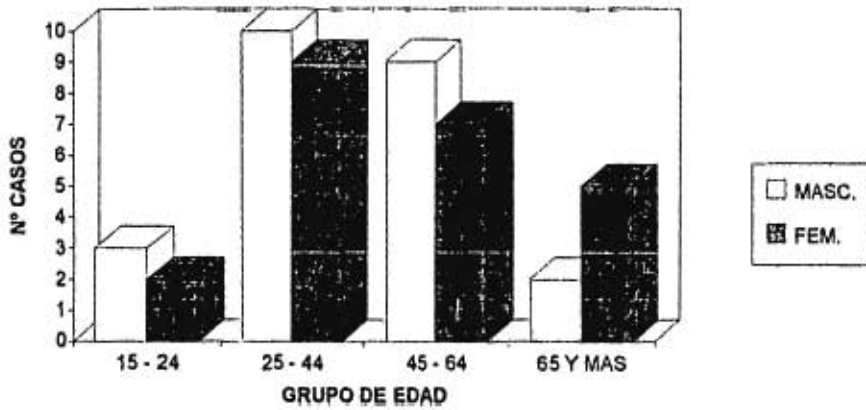
Gráfica # 1

DISTRIBUCION POR EDAD Y SEXO DE LOS CASOS DE COLERA



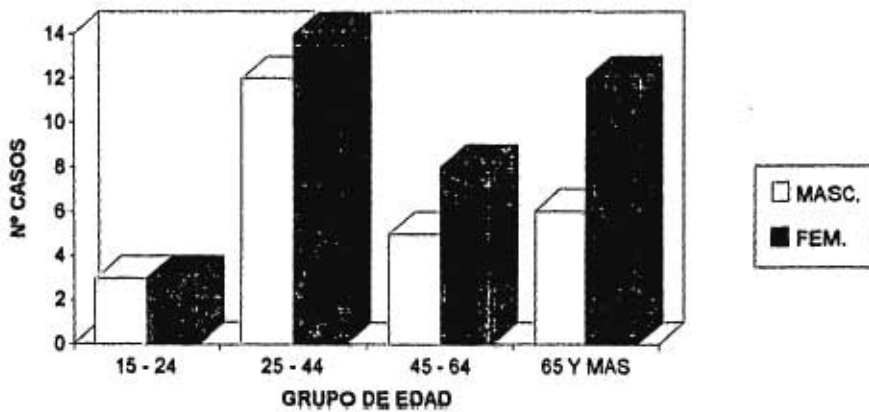
Gráfica # 2

DISTRIBUCION DEL GRUPO CONTROL-1 POR EDAD Y SEXO



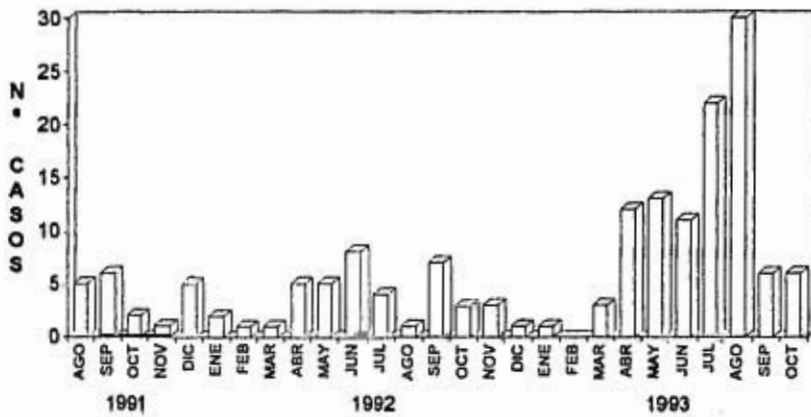
Gráfica # 3

DISTRIBUCION DEL GRUPO CONTROL-2 POR EDAD Y SEXO



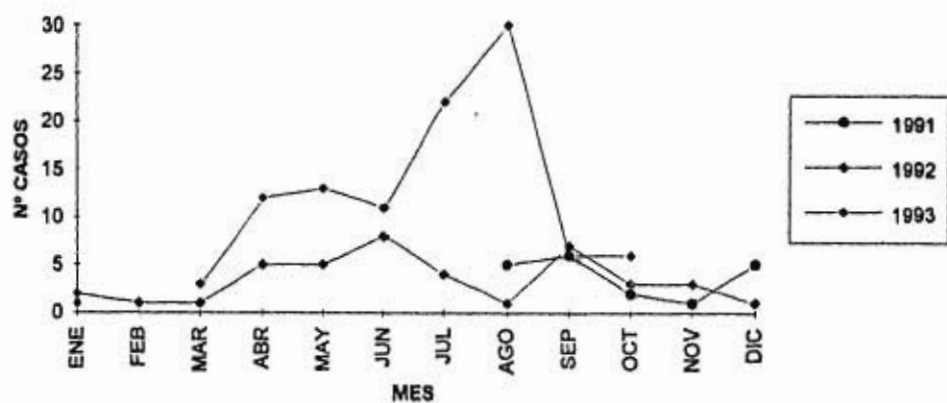
Gráfica # 4

DISTRIBUCION DE LOS CASOS DE ACUERDO A LA FECHA DE INGRESO



Gráfica # 5

DISTRIBUCION DE LOS CASOS DE ACUERDO A FECHA DE INGRESO



VII.- BIBLIOGRAFIA

- 1) Goodgame, W.R. and cols: Cholera in Africa: A Message for the West. *Annals of Internal Medicine*, 1975. 82: 101-106.
- 2) Swerdlow, M.D., Allen A.R and cols.: Cholera in the Americas. Guidelines for the Clinician. *JAMA*, March 18, 1992. Vol. 267, núm. 11: 1495-1499.
- 3) Goodgame R.W. and cols.: Epidemic Cholera. Morbidity and Mortality Weekly Report. U.S. Department of Health and Human Services/Public Health Service. págs. 89-91.
- 4) Goodgame R.W. and cols: Epidemic Cholera. Morbidity and Mortality Weekly Report, 1993. Vol. 42. Núm. 21. p: 415-417.
- 5) Desenclos J. A. and cols: *Vibrio vulnificus* Infections Associated with Raw Oyster Consumption- Florida, 1981-1992. Morbidity and Mortality Weekly Report. June 4, 1993. Vol. 42, Núm 21. págs. 405-407.
- 6) Todd W.J. and cols.: Cholera in the United States, 1965-1991. *Arch. Intern. Med.* March 14, 1994. Vol. 154 págs. 551-555.
- 7) Shah M., Faruque A.R. y cols.: Clonal Relationships among Classical *Vibrio cholerae* O1 Strains Isolated between 1961 and 1992 in Bangladesh. *Journal of Clinical Microbiology*, Sept. 1993, Vol. 31, No. 9, págs. 2513-2516.
- 8) Fichh M.J., Valdespino J.G. and cols.: Non-O1 *Vibrio Cholerae* Infections in Cancún, México. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1987. 36 (2), pp. 393-397.
- 9) Barrett J.T., Blake P. A.: Epidemiological Usefulness of Changes in Hemolytic Activity of *Vibrio cholerae* Biotype El Tor During the Seventh Pandemic. *Journal of Clinical Microbiology*, Jan, 1981, Vol. 13, No. 1. pp. 126-129.
- 10) Grados P, Battilana C.: Detección de portadores de *Vibrio cholerae* Convalecientes mediante el Enterotest. *Bol. Oficina Sanit Panam.* 1994. 116 (4), pp 285-289.
- 11) Gómez N.A. and cols.: Acute acalculous cholecystitis due to *Vibrio cholerae*. *The Lancet*. May 7, 1994. Vol. 343 pp. 1156-1157.
- 12) Carillo L. and cols.: Rapid Detection of *Vibrio cholerae* O1 in Stools of Peruvian Cholera Patients by Using Monoclonal Immunodiagnostic Kits. *J. of Clinical Microbiology*, Mar., 1994, Vol. 32, No. 3. pp 856-857.

- 13) Jafrul A.K. and cols.: A Novel Kit for Rapid Detection of *Vibrio cholerae* O1. *J. of Clinical Microbiology*, Jan,1994. Vol. 32, No. 1. pp 249-252.
- 14) Tabrizi, S. Chen S, and cols.: Rapid Detection of Acute Cholera in Airline Passengers by Coagglutination Assay. *The Journal of Infectious Diseases*, 1993; 168: 797-9.
- 15) Shelton Ch.H., and cols.: Recurrent Non-O1 *Vibrio cholerae* Bacteremia in a Patient with Multiple Myeloma. *Cancer*. July 1, 1993, Vol. 72, No. 1. pp. 105-107.
- 16) Swerdlow D.L. and cols.: Severe Life-Threatening Cholera Associated with Blood Group O in Peru: Implications for the Latin American Epidemic. *The Journal of Infectious Diseases*, 1994; 170: 468-72.
- 17) Tauxe V.R., Blake P.A. and cols.: Epidemic Cholera in Latin America. *JAMA*, March 11, 1992- Vol. 267, No. 10. pp 1388-1390.
- 18) Ramamurthy T. and cols.: Imported Cholera Associated with a Newly Described Toxigenic *Vibrio cholerae* O139 Strain- California, 1993. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. July 9, 1993. Vol. 42. No. 26. pp. 501-503.
- 19) Newman C., Shepherd MD, and cols.: Fatal Septicemia and Bullae Caused by non-O1 *Vibrio cholerae*. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1993 Vol. 29, No. 5, Parte 2. pp 909-12.
- 20) Chan H.L., Ho H.Ch. and cols.: Cutaneous manifestations of non-O1 *Vibrio cholerae* Septicemia with gastroenteritis and meningitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1994; 30:626-28.
- 21) Hollis D.G., and cols.: Halophilic *Vibrio* Species Isolated from Blood Cultures. *Journal of Clinical Microbiology*, Apr. 1976. pp. 425-431.
- 22) Pavia A.T. and cols.: *Vibrio carchariae* Infection after a Shark Bite. *Annals of Internal Medicine*, July 1989. Vol. 111. No. 1. pp 85-86.
- 23) Teebken-Fisher D. and cols.: *Vibrio damsela*, a Marine Bacterium, Causes Skin Ulcers on the Damselfish *Chromis punctipinnis*. *Science*, Dec. 1981. Vol. 214. pp 1139-1140.
- 24) Snyder, J.D. and cols.: Serologic Studies of Naturally Acquired Infection with *Vibrio cholerae* Serogroup O1 in the United States. *The Journal of Infectious Diseases*. February 1981. Vol. 143. No. 2. pp. 182-187.
- 25) Svennerholm A.M. and cols.: Biotype as determinant of Natural Immunising effect of cholera. *The Lancet*. April 13, 1991, Vol. 337. pp. 883-884.

- 26) Wing Ch. Y., Li L. M., and cols.: Restriction Fragment Length Polymorphism Analysis of *Vibrio cholerae* Strains Associated with a Cholera Outbreak in Hong Kong. *Journal of Clinical Microbiology*, May 1991. Vol. 29, No. 5. pp 1058-59.
- 27) Yamamoto T and Yokota T.: *Vibrio cholerae* 01 Adherence to Human Small Intestinal M Cells In Vitro. *The Journal of Infectious Diseases*. July, 1989. Vol. 160, No. 1. pp 168-169.
- 28) Wisnieski B.J. and Bramhall J.S.: Photolabelling of Cholera Toxin subunits during Membrane Penetration. *Nature*. January 1981. Vol. 289. No.22. pp319-321.
- 29) Pacheco R. C. y cols.: Información Clínico-Terapéutica. Cólera. *Gaceta Médica de México*. Septiembre-Octubre, 1991. 127 (5): pp 419-421.
- 30) Finkelstein R.A. and cols.: Pathogenesis of Experimental Cholera. Preparation and Isolation of Choleraegen and Choleraegenold. *Journal of Experimental Medicine*, 1969; 130: 185-202.
- 31) Bagchi K. Echeverría P., and cols.: Epidemic of Diarrhea Caused by *Vibrio cholerae* Non-01 That Produced Heat-Stable Toxin among Khmers in a Camp in Thailand. *Journal of Clinical Microbiology*, May 1993. Vol. 31. No. 5. pp 1315-1317.
- 32) Jesudason M.V. and cols.: Major shift in prevalence of non-01 and El Tor *Vibrio cholerae*. *The Lancet*. April 24, 1993. Vol. 341. pp1090-1091.
- 33) Ramamurthy T., Pal A. and cols.: Detection of Cholera Toxin Gene in Stool Specimens by Polymerase Chain Reaction: Comparison with Bead Enzyme-Linked Immunosorbent Assay and Culture Method for Laboratory Diagnosis of Cholera. *Journal of Clinical Microbiology*. Nov 1993. Vol. 31. No. 11. pp 3068-3070.
- 34) Faruque S.M. and cols.: Molecular Analysis of rRNA and Cholera Toxin Genes Carried by the New Epidemic Strain of Toxigenic *Vibrio cholerae* 0139 synonym Bengal. *Journal of Clinical Microbiology*, Apr. 1994. Vol. 32. No. 4. pp 1050-53.
- 35) Wilber J.A. and cols.: Importation of Cholera from Peru. *JAMA*, May 22/29, 1991. Vol. 265. No. 20. p 2659.
- 36) Matthew K.W. and Mekalanos J. J.: Emergence of a New Cholera Pandemic: Molecular Analysis of Virulence Determinants in *Vibrio cholerae* 0139 and Development of a Live Vaccine Prototype. *The Journal of Infectious Diseases*, 1994; 170: 278-83.
- 37) Itaka M. and cols.: Effect of Cholera Toxin on Serum Levels of Thyrotropin and Thyroid Autoantibodies in Biobreeding/Tokyo (BB/TKY) Rats. *J. Clin. Lab. Immunology*, Sep. 1991; 36 (1): 33-8.

- 38) Fouad F.M: and cols.: Acute-phase Plasma Protein Response to Cholera Intoxication in Healthy and Diabetic Rats. *J. Toxicol. Environ-Health*, Jan 1993; 38 (1): 1-18.
- 39) Ramakrishna B.S. and Mathan V.I.: Colonic Dysfunction in Acute Diarrhoea: the role of luminal short chain fatty acids. *Gut* 1993; 34: 1215-1218.
- 40) Guerrant L. R. and cols.: Lessons from Diarrheal Diseases: Demography to Molecular Pharmacology. *The Journal of Infectious Diseases*, 1994; 169: 1206-18.
- 41) Giannella A.R.: Enteric Infections: 50 Years of Progress. *Gastroenterology* 1993; 104: 1589-1594.
- 42) Carpenter J. C.: The Treatment of Cholera: Clinical Science at the Bedside. *The Journal of Infectious Diseases*, 1992; 166: 2-14.
- 43) McDonald J.J. and cols.: Bioimpedance Monitorin of Rehydration in Cholera. *The Lancet*, April 1993, Vol. 341, No. 24. pp 1049-1051.
- 44) Dinarello Ch.A., Wolff S.M. and cols.: "Cambios de Fase Aguda". *Enfermedades Infecciosas. Principios y Práctica*. Mandell, Douglas, Bennett. Ed. Panamericana, 1991. Tercera Edición. Tomo I. pp. 487-491.
- 45) Guyton A.C.: "Insulina, Glucagon y Diabetes Sacarina". *Tratado de Fisiología Médica*. Guyton A.C. Ed. Interamericana, 1984. Sexta edición. México, pp. 1132-1146.
- 46) Fatterjee S.N. and cols.: Vibriophages and Vibiocins, physical, chemical and biological propiéties. *Adv. in Virus Research*, 1984; 29: 263-312.
- 47) Mukerjee, S.: Principles and Practices of Typing *Vibrio cholerae*. *Methods in Microbiology*, 1978; 2: 51-115.
- 48) Kumate J.: Origen e Historia de las Pandemias, y Marquez L.y Reina L.: El Cólera en Oaxaca en el siglo XIX. *El Cólera, Epidemias, Endemias y Pandemias*. Kumate J., Sepúlveda J. y Gutiérrez G. Editorial Interamericana. México, 1984. pp 3-20, 53-83.