

GRAVEDAD DE LA GASTROENTERITIS CAUSADA POR *Vibrio parahaemolyticus* DEL GRUPO PANDEMICO EN EL PERÚ

Ana I. Gil^{1,a}, Claudio F. Lanata^{1,2,b}, Hernán Miranda^{3,c}, Ana Prada^{4,a}, Carlos Seas^{4,b}, Eric R. Hall^{5,d}, Rina Meza^{5,a}, Carmen M. Barreno^{1,e}, Dora Maúrtua^{6,a}, G. Balakrish Nair^{7,d}

RESUMEN

Objetivos. Determinar las características epidemiológicas y clínicas de la gastroenteritis causada por *Vibrio parahaemolyticus* del grupo pandémico en el Perú. **Materiales y métodos.** Se examinó las historias clínicas y registros de laboratorio de cien casos de gastroenteritis en los cuales se aisló *V. parahaemolyticus* del grupo pandémico y no pandémico. Se recolectó información epidemiológica y clínica y se realizó el análisis estadístico de los datos para evaluar si la gravedad de la enfermedad se asoció con la presencia de las cepas del grupo pandémico. **Resultados.** Se logró coleccionar información epidemiológica en 85% de los casos e información clínica sólo en 37% de los casos, principalmente de los hospitalizados. Los casos del grupo pandémico tuvieron una mayor probabilidad de tener deposiciones líquidas (96,3% frente a 62,5%, $p<0,05$), presentar deshidratación moderada o grave (100% frente a 60%, $p<0,05$) y requerir atención hospitalaria (98% frente a 42,9%, $p<0,0001$). Fue más probable aislar una cepa pandémica en personas de 30 o más años de edad (63% frente a 39,5%, $p<0,05$). **Conclusiones.** El *Vibrio parahaemolyticus* del grupo pandémico causa enfermedad gastrointestinal de mayor gravedad que las cepas no pandémicas, con mayor probabilidad de requerir atención hospitalaria. Basados en este reporte, se recomienda incluir la identificación de *V. parahaemolyticus* en el diagnóstico etiológico de agentes causantes de gastroenteritis grave en el sistema de salud del Perú.

Palabras clave: *Vibrio parahaemolyticus*; Perú; Diarrea; Pandemia (fuente: DeCS BIREME).

SEVERITY OF THE GASTROENTERITIS CAUSED BY *Vibrio parahaemolyticus* OF THE PANDEMIC GROUP IN PERU

ABSTRACT

Objective. To determine the epidemiological and clinic characteristics of gastroenteritis caused by *Vibrio parahaemolyticus* strains of the pandemic group in Peru. **Material and methods.** Clinical and laboratory records were searched in 100 cases of gastroenteritis caused by *V. parahaemolyticus*, either of the pandemic or non pandemic group. Clinical and epidemiological data were collected and statistical analysis was done to evaluate if the severity of illness was associated with the pandemic group. **Results.** Epidemiological data were collected in 85% of cases, and clinical data were only available in 37% of cases, mainly on those hospitalized. Cases associated with the pandemic strains had a higher probability of liquid stools (96.3% vs. 62.5%, $p<0.05$), moderate or severe dehydration (100% vs. 60%, $p<0.05$), and hospital care (98% vs. 42.9%, $p<0.0001$). Cases aged thirty or older were associated with the pandemic strains (63% vs. 39.5%, $p<0.05$). **Conclusions.** *Vibrio parahaemolyticus* of the pandemic group causes more severe gastrointestinal disease than none pandemic strains, with higher probability of requiring hospital care. Based on this report, it is advisable to include the identification of *V. parahaemolyticus* in the etiological diagnosis of agents causing severe gastroenteritis in the Peruvian health system.

Key words: *Vibrio parahaemolyticus*; Perú; Diarrhea; Pandemic (source: DeCS BIREME).

¹ Instituto de Investigación Nutricional, Lima, Perú.

² Escuela de Medicina, Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas. Lima, Perú.

³ Instituto de Medicina Tropical e Infectología, Universidad Nacional de Trujillo. La Libertad, Perú.

⁴ Instituto de Medicina Tropical "Alexander von Humboldt", Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

⁵ Navy Medical Research Center Detachment. Lima, Perú.

⁶ Facultad de Ciencias, Universidad Peruana Cayetano Heredia. Lima, Perú.

⁷ Laboratory Sciences Division, Centre for Health and Population Research (ICDDR), Bangladesh.

^a Magister en Microbiología; ^b Médico epidemiólogo; ^c Médico cirujano; ^d PhD en Microbiología; ^e Bachiller en Ciencias.

INTRODUCCIÓN

Los *Vibrios* son especies autóctonas del ambiente acuático, tanto marino como estuarino y se encuentran distribuidos en todo el mundo. Algunas especies de *Vibrios* son patógenas al hombre, la enfermedad gastrointestinal, asociada al consumo de agua y alimentos marinos crudos o semicrudos, es considerada la más importante dentro de otras manifestaciones clínicas¹. *Vibrio cholerae* es la especie más conocida de los *Vibrios*, causante de la enfermedad del cólera, que ha producido ya siete pandemias desde 1817. La segunda y la cuarta alcanzaron al Perú en 1832 y 1869², y la más reciente, la séptima, causada por una cepa de *V. cholerae* serogrupo O1, biotipo El Tor, llegó al Perú en 1991, produciendo una explosiva epidemia de diarrea que afectó a más de 300 mil personas, mayormente adultos aunque los niños también fueron afectados^{2,3}.

Junto con *V. cholerae* existen en la actualidad once especies de *Vibrio* que han sido asociadas como causa de enfermedad en humanos^{4,5} y entre ellas, el *Vibrio parahaemolyticus* es considerado causa importante de enfermedad transmitida por alimentos, desde que produjo en 1950, un brote de gastroenteritis en Japón, donde 272 personas fueron afectadas y 20 fallecieron⁶. A diferencia del *Vibrio cholerae*, donde sólo dos serogrupos (O1 y O139) están asociados con la enfermedad del cólera, los brotes de gastroenteritis producidos por *V. parahaemolyticus* hasta el año 1995 han estado asociados con diferentes serotipos⁷.

Es a partir del año 1996 que en Calcuta, India, un nuevo serotipo de *V. parahaemolyticus*, serotipo O3:K6 fue el causante del 50 a 80% de los casos de gastroenteritis en pacientes hospitalizados⁸, y en años subsiguientes, ha sido el responsable del aumento de casos de gastroenteritis en otras regiones de Asia, África, Europa y Norteamérica⁹⁻¹¹. Posteriormente, se ha encontrado otros serotipos de *V. parahaemolyticus*, con las mismas características genéticas del clon pandémico, denominándose a todas ellas el "grupo pandémico". En América del Sur el clon pandémico O3:K6, fue reportado en Chile como causa de brotes de gastroenteritis desde 1998, ocasionando en el año 2005 más de diez mil casos que requirieron hospitalización y dos muertes^{12,13}.

La presencia en el Perú del clon pandémico de *Vibrio parahaemolyticus* O3:K6 y otros serotipos del grupo pandémico, ha sido recientemente reportada, asociada a casos de gastroenteritis, habiéndose detectado el primer caso en 1996 en Trujillo, y el primer brote en 1998 en Lima¹⁴. Debido a este hallazgo en el país, se diseñó el presente estudio con el objetivo de evaluar las características clínicas de la enfermedad

gastrointestinal causada por *Vibrio parahaemolyticus* del grupo pandémico.

MATERIALES Y MÉTODOS

Los datos para este estudio fueron obtenidos buscando información de las historias clínicas y fichas epidemiológicas o cuadernos de laboratorio de casos de gastroenteritis que formaron parte de un estudio reciente en el que se reportó la presencia del grupo pandémico de *Vibrio parahaemolyticus* en el Perú¹⁴. En dicho estudio se evaluó una colección de cien cepas de *Vibrio parahaemolyticus* aisladas de casos de gastroenteritis, que estuvieron almacenadas en laboratorios de Lima y Trujillo. De estas cepas, 70 provenían de pacientes hospitalizados y 29 de casos identificados en vigilancia domiciliaria. Se detectó *V. parahaemolyticus* del grupo pandémico en 50 casos, de los cuales 49, provenían de pacientes hospitalizados.

El primer caso pandémico fue detectado en Trujillo en 1996, luego en 1997 se detectó cuatro casos, dos en Lima y dos en Arequipa; en 1998 se detectó 35 casos, 31 en Lima y cuatro en Trujillo y los diez casos restantes fueron en cepas colectadas sólo en Lima entre 1999 y 2002.

Para obtener información clínica de los cien casos de gastroenteritis causados por *V. parahaemolyticus*, se contactó a los investigadores de las instituciones donde se aislaron las cepas evaluadas; el Instituto de Medicina Tropical, Facultad de Medicina, Universidad de Trujillo, La Libertad; el Instituto de Medicina Tropical de la Universidad Peruana Cayetano Heredia en Lima, y los laboratorios del Centro Médico Naval de Investigación de la Marina Americana (NMRCD) en Lima.

Se buscó los datos epidemiológicos y clínicos, en la medida que estuvieran registrados o disponibles: edad, sexo, lugar de atención y fecha de aislamiento; síntomas de la enfermedad (vómitos, fiebre, calambres, dolor abdominal, deposición con sangre), tipo de deposición, presencia de sangre, número de deposiciones en 24 horas, duración de la enfermedad, estado de hidratación y si recibió rehidratación endovenosa.

Se realizó el análisis estadístico y de frecuencias de los datos clínicos colectados, para evaluar diferencias significativas entre los casos de gastroenteritis causados por cepas de *V. parahaemolyticus* del grupo pandémico y no pandémicas. Se utilizó la prueba de chi cuadrado para el análisis de proporciones o la prueba exacta de Fisher, utilizando el paquete estadístico Epi Info v6.0. Se hizo análisis de varianza (ANOVA) utilizando el paquete estadístico SPSS v10.0. Adicionalmente

Tabla 1. Características clínicas de casos de gastroenteritis causados por *V. parahaemolyticus* pandémicos y no pandémicos.

Características	<i>V. parahaemolyticus</i> Pandémicos			<i>V. parahaemolyticus</i> No pandémicos			Valor p	Prueba Estadística
	Casos	Total	(%)	Casos	Total	(%)		
Datos clínicos								
Atención en hospital	49	50	(98,0)	21	49	(42,9)	<0,0001	Chi ²
Duración de diarrea								
≥ 7 días	15	27	(55,6)	3	6	(50,0)	1,0	Fisher, 2 colas
Prom (días) ± DS	9,05 ± 7,6			5,83 ± 5,6			0,34	Anova
≥ 6 depos./24 h	17	28	(60,7)	2	7	(28,6)	0,21	Fisher, 2 colas
Prom (num) ± DS	9,07 ± 6,9			7,14 ± 5,8			0,5	Anova
Características de diarrea								
Líquida	26	27	(96,3)	5	8	(62,5)	<0,05	Fisher, 2 colas
Sangre	1	7	(14,3)	1	4	(25,0)	1,0	Fisher, 2 colas
Vómitos	21	27	(77,8)	4	7	(57,1)	0,35	Fisher, 2 colas
Fiebre	8	28	(28,6)	1	7	(14,3)	0,65	Fisher, 2 colas
Calambre	7	26	(26,9)	2	4	(50,0)	0,56	Fisher, 2 colas
Dolor abdominal	24	27	(88,9)	3	3	(100)	0,54	Fisher, 2 colas
Deshidratación	27	27	(100)	3	5	(60,0)	<0,05	Fisher, 2 colas
Recibió endovenoso	22	25	(88,0)	2	2	(100)	0,6	Fisher, 2 colas
Lugar de aislamiento								
Lima	33	50	(66,0)	15	50	(30,0)	<0,001	Chi ²
Callao	10	50	(20,0)	0	50	-	<0,01	Chi ²
Trujillo	5	50	(10,0)	35	50	(70,0)	<0,01	Chi ²
Arequipa	2	50	(4,0)	0	50	-	0,5	Fisher, 2 colas
Edad								
> 30 años	29	46	(63,0)	17	43	(39,5)	<0,05	Chi ²
Sexo								
Femenino	21	45	(46,7)	18	46	(39,1)	0,60	Chi ²

se realizó un análisis logístico multivariado ajustando por variables que fueron identificadas como asociadas significativamente con las cepas de *V. parahaemolyticus* del grupo pandémico utilizando el paquete estadístico Intercooled STATA v8 (*Stata Corporation, College Station, Texas 77845, USA*).

Los datos de las historias clínicas, fichas epidemiológicas y registros de laboratorio han sido revisados en base a códigos de las cepas, que fueron asignados en las investigaciones originales, manteniendo siempre la confidencialidad de los sujetos, por lo que no se requirió de aprobación ética del estudio.

RESULTADOS

Se logró coleccionar información completa de las características epidemiológicas (edad, sexo, lugar y fecha del aislamiento) en 85 de los 100 casos de gastroenteritis causados por *Vibrio parahaemolyticus* estudiados. La información sobre los síntomas y características clínicas de la enfermedad estuvo disponible en 37% (37/100) de los casos, principalmente en los que recibieron atención hospitalaria, mientras que en los casos identificados

durante vigilancia domiciliaria sólo se obtuvo información clínica en 3% (4/29).

Se evaluó estadísticamente la relación existente entre casos de gastroenteritis causados por cepas del grupo pandémico, y cepas no pandémicas, y la gravedad de la enfermedad indicada por las variables clínicas mediante un análisis bivariado (Tabla 1). Se encontró que los casos de gastroenteritis causados por cepas del grupo pandémico estuvieron asociados con una mayor probabilidad de tener deposiciones líquidas (96,3% vs 62,5%, $p < 0,05$), presentar deshidratación moderada o grave (100% frente a 60%, $p < 0,05$) y requerir atención hospitalaria (98% frente a 42,9%, $p < 0,0001$) en comparación a los casos por cepas no pandémicas.

Los casos atendidos en hospital fueron predominantemente adultos y la mediana de edad fue 30 años (rango <1 a 91 años), siendo más probable aislar una cepa del grupo pandémico en pacientes de 30 o más años de edad (63%) que una cepa no pandémica (39,5%, $p < 0,05$). Los casos de gastroenteritis asociados a las cepas pandémicas tuvieron una mayor probabilidad de ocurrir en Lima, mientras que los casos no pandémicos tuvieron una mayor probabilidad de ocurrir en Trujillo.

Tabla 2. Relación entre posibles variables de confusión asociadas con la atención hospitalaria.

Características	Atención Hospitalaria			Atención Ambulatoria			Valor p	Prueba Estadística
	Casos	Total	(%)	Casos	Total	%		
Lugar de aislamiento								
Lima	39	70	(55,7)	9	29	(31,0)	<0,05	Chi ²
Callao	10	70	(14,3)	0	29	-	<0,05	Fisher, 2 colas
Trujillo	19	70	(27,1)	20	29	(69,0)	<0,001	Chi ²
Arequipa	2	70	(2,9)	0	29	-	1,0	Fisher, 2 colas
Edad								
≥ 30 años	34	60	(56,7)	12	29	(41,4)	0,18	Chi ²
Sexo								
Femenino	29	63	(46,0)	10	28	(35,7)	0,36	Chi ²

Para determinar si variables como ciudad del aislamiento y edad podrían actuar como posibles factores de confusión para la asociación entre atención hospitalaria y casos de gastroenteritis causados por cepas pandémicas, se exploró si estas variables podrían estar relacionadas al lugar de atención del paciente (hospital o ambulatorio). En la tabla 2 se muestran los resultados de este análisis, que indican que sólo la ciudad donde ocurrió el caso de gastroenteritis se asocia con la necesidad de atención hospitalaria.

Se seleccionó la necesidad de atención hospitalaria como el mejor indicador de gravedad clínica de casos de gastroenteritis causados por cepas de *V. parahaemolyticus* del grupo pandémico, para explorar esta asociación ajustando por las otras variables, en un análisis logístico multivariado. En la tabla 3 se muestran los resultados de la serie de análisis de regresión logística. Se puede apreciar que el mejor análisis fue el realizado con cuatro variables independientes, en donde se incluyó la variable sexo en el modelo aun cuando no estuvo asociada con las cepas del grupo pandémico o con el riesgo de la atención hospitalaria en el análisis bivariado. Estos análisis demuestran que las cepas de *V. parahaemolyticus* del grupo pandémico presentan una fuerte asociación con el riesgo de requerir atención hospitalaria (OR 292, límites de confianza de 95%: 16-5396), ajustando por ciudad, edad y sexo.

DISCUSIÓN

Retrospectivamente, se ha visto que el clon pandémico de *Vibrio parahaemolyticus* O3:K6 y otros serotipos del grupo pandémico han estado presentes en el Perú desde el año 1996, causando enfermedad gastrointestinal grave que requirió atención hospitalaria, originando al

menos un brote definido en un grupo de casos en Lima en el año 1998¹⁴. Por su carácter retrospectivo, este estudio tiene varias limitaciones. Los casos donde se aislaron las cepas pandémicas no formaron parte de una vigilancia estructurada de diarrea, sino más bien son casos que ocurrieron en diferentes poblaciones y áreas geográficas¹⁴. Esto ha ocasionado que se cuente con pocos datos epidemiológicos y clínicos de los casos identificados, o que no se cuente con información de todas las variables que se quisieron analizar. La información sólo estuvo disponible en un número reducido de los casos estudiados.

Tabla 3. Análisis logístico multivariado del riesgo de requerir atención hospitalaria por gastroenteritis causada por *V. parahaemolyticus* del grupo pandémico, ajustando por ciudad, edad y sexo.

Análisis Logístico	OR	IC 95%	Valor p	R ²
Análisis 1				
Cepa pandémica	65,3	8,3 - 512,0	<0,0001	0,36
Análisis 2				
Cepa pandémica	45,1	5,2 - 392,1	0,001	0,31
Ciudad (Trujillo)	0,9	0,3 - 2,8	0,79	
Análisis 3				
Cepa pandémica	145,3	11,4 - 1844,2	<0,0001	0,39
Ciudad (Trujillo)	2,7	0,5 - 14,9	0,25	
Edad ≥ 30 años	0,8	0,2 - 2,9	0,76	
Análisis 4				
Cepa pandémica	292,2	15,8 - 5396,3	<0,0001	0,45
Ciudad (Trujillo)	4,9	0,5 - 44,9	0,16	
Edad ≥ 30 años	0,8	0,2 - 2,94	0,68	
Sexo (femenino)	0,5	0,1 - 1,8	0,26	

Se requiere mejores estudios, idealmente prospectivos, para hacer una mejor caracterización de los aspectos clínicos de las infecciones por el grupo pandémico, como su rango de sintomatología, la presencia de infecciones clínicas y subclínicas, etc. Los casos identificados no han sido parte de un estudio de cohortes, sino más bien han correspondido a casos identificados en hospitales o centros de atención ambulatoria o en vigilancia de diarrea a nivel domiciliario. No podemos definir cuál ha sido la tasa de incidencia de esta enfermedad en una población definida. Tampoco podemos descartar que existan diferencias significativas en los patrones de uso de los servicios de salud entre ciudades como Lima o Trujillo o que los hábitos alimenticios, y por ende, la ingesta de productos marinos en forma cruda, difiera significativamente entre estas poblaciones, o que tengan similares niveles de inmunidad contra esta bacteria. El hecho que las diferencias persistan en el análisis multivariado cuando se ingresa el lugar del aislamiento como posible variable confusora, sugeriría que estas posibles diferencias no serían suficientes para explicar la mayor gravedad clínica de las cepas pandémicas en comparación con las no pandémicas encontradas en este estudio.

Si hacemos un correlato con lo aprendido durante la epidemia del cólera en el Perú en el año 1991, podemos ver que la gran mayoría de personas infectadas con cólera no tuvieron manifestaciones clínicas. Se ha estimado, mediante respuesta serológica, que alrededor de diez millones de peruanos se infectaron con el *Vibrio cholerae* O1, de los cuales 322 000 casos fueron atendidos y reportados como diarrea en los establecimientos del Ministerio de Salud y sólo murieron alrededor de 3 000 personas³. Es posible que algo similar podría haber ocurrido con *Vibrio parahaemolyticus* del grupo pandémico, pudiendo haber existido casos de infecciones asintomáticas, diarreas leves y diarreas graves no reportadas o detectadas.

En Latinoamérica, se ha notificado brotes de *Vibrio parahaemolyticus* por diferentes serotipos en varios lugares en el pasado¹⁵⁻¹⁷. Sin embargo, brotes con el clon pandémico O3:K6 sólo han sido reportados en Chile a partir del año 1998 con un primer brote en Antofagasta que afectó a 340 personas^{13,18}. Un segundo brote fue descrito en el sur de Chile, entre enero y marzo de 2004, afectando a más de 1 500 personas. Un tercer brote, esta vez involucrando a más de 10 000 casos, cubriendo varias regiones de ese país, ocurrió entre enero y marzo de 2005¹⁹. En este brote, sólo 0,6% del total de casos requirió ser hospitalizado; mientras que 12,5% de los casos de Antofagasta requirieron hospitalización. Esto sugeriría que los casos al norte de Chile fueron más graves, dos casos fallecieron. Los

casos se caracterizaron por dolor abdominal (90%), náuseas y vómitos (89%), diarrea (80%), fiebre (77%), deshidratación (38%), calambres (16%) y sangre en heces (6%). Es interesante remarcar que el primer brote reportado en Chile en 1998 fue en Antofagasta, ciudad al norte de Chile y cerca de la frontera con Perú. Tanto en el Perú, como en Chile, han ocurrido brotes epidemiológicos con el grupo pandémico del *Vibrio parahaemolyticus* en el verano de 1998, coincidiendo con el fenómeno de El Niño. Ese mismo año también coincide con el último año en que se tuvo un número importante de casos de cólera en el Perú, indicando que la presencia del fenómeno de El Niño, y los cambios climáticos que ocasiona en el medio marino, favorecen la aparición de estos brotes epidémicos. La forma en que se expandió el clon pandémico de *V. parahaemolyticus* O3:K6 en Chile, desde su aparición en 1998 como un brote localizado, para luego esparcirse por casi todas las regiones y ocasionar más de 10 000 casos de gastroenteritis grave en el brote del 2005, en donde existió dos fallecidos^{12,18}, es una señal de alerta de lo que podría suceder en el Perú, de no tomarse las medidas adecuadas de prevención.

Este estudio demuestra que la gastroenteritis causada por cepas de *Vibrio parahaemolyticus* que pertenecen al clon pandémico O3:K6 o a otros serotipos del grupo pandémico, presenta características de enfermedad más grave, que las causadas por cepas no pandémicas. Incluyendo deshidratación moderada o grave que hace necesario la atención hospitalaria. Basados en este primer reporte en Perú, se recomienda mantener un sistema de vigilancia de *Vibrio parahaemolyticus* en el Perú, y que se le considere como uno de los agentes etiológicos causantes de gastroenteritis grave en el país.

El Instituto Nacional de Salud (INS), como centro de referencia a nivel nacional, debe implementar las técnicas de biología molecular que permitan identificar al grupo pandémico. Igualmente, se debería fomentar la incorporación de estas técnicas en laboratorios de referencia regionales, particularmente en la costa del país, bajo la coordinación y supervisión del INS, que incluya un sistema de control de calidad.

Se debe mantener un sistema de vigilancia de la gastroenteritis en el país, que debe reforzarse en las proximidades del fenómeno de El Niño. Así, tanto el INS como las instituciones públicas y privadas dedicadas a la investigación de enfermedades entéricas, deben estar permanentemente vigilando los brotes de casos de gastroenteritis para ayudar en la identificación de enfermedades emergentes y reemergentes en el país, y hacer un mejor estudio epidemiológico.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a la Dra. Mónica Mispireta por su valioso apoyo en el análisis estadístico; a la Bióloga Gladys Núñez y la Bióloga Manuela Bernal (NMRCD); Sra. Norma Salazar y Sra. Mercedes Rodríguez (UNT) por su invaluable apoyo en la obtención de historias clínicas y registros clínicos de laboratorio. Este estudio formó parte de la tesis de Maestría en Ciencias-Microbiología de la Mg. Ana Gil M, presentada en la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

Este artículo expresa las opiniones del autor y no refleja necesariamente la política oficial o posición del Ministerio de Marina, Ministerio de Defensa o del Gobierno de los Estados Unidos de América. (Dos de los coautores son empleados del gobierno de los Estados Unidos). Este trabajo se realizó como parte de sus funciones oficiales. Código 17 U.S.C. § 105 estipula que 'Bajo este código no hay disponibilidad de protección de derechos de autor para cualquier trabajo del Gobierno de los Estados Unidos. El Código 17 U.S.C. § 101 define un trabajo del Gobierno de los Estados Unidos como el trabajo realizado por un miembro del servicio militar o empleado del Gobierno de los Estados Unidos como parte de las funciones oficiales de esa persona.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Wong HC, Ting SH, Shieh WR.** Incidence of toxigenic vibrios in foods available in Taiwan. *J Appl Bacteriol.* 1992; 73(3):197-202
2. **Lanata CF.** La enfermedad del cólera: a propósito de la primera pandemia en el Perú y América en este siglo. *Salud Popular.* 1991;13(1): 7-25.
3. **Gil AI, Lanata CF, Butron B, Gabilondo A, Molina M, Bravo N.** Incidente of *Vibrio cholerae* O1 diarrea in children at the onset of a cholera epidemic in perturban Lima, Peru. *Pediatr Infect Dis J.* 1996; 15(8): 415-18.
4. **Tison DL.** *Vibrio*. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, et al., editors. *Manual of clinical microbiology*, 7 ed. Washington DC: ASM Press; 2000. p. 497-506.
5. **Morris JG Jr, Black RE.** Cholera and other vibrioses in the United States. *N Engl J Med.* 1985; 312: 343-50.
6. **Fujino T, Okuno Y, Nakada D, Aoyama A, Fukai K, Mukai T, et al.** On the bacteriological examination of Shirasu food poisoning. *Med J Osaka Univ.* 1953; 4: 299-304.
7. **DePaola A, Ulaszek J, Kaysner CA, Tenge BJ, Nordstrom JL, Wells J, et al.** Molecular, serological, and virulence characteristics of *Vibrio parahaemolyticus* isolated from environmental, food, and clinical sources in North America and Asia. *Appl Environ Microbiol* 2003; 69(7): 3999-4005.
8. **Okuda J, Ishibashi M, Hayakawa E, Nishino T, Takeda Y, Mukhopadhyay AK, et al.** Emergence of a unique O3:K6 clone of *Vibrio parahaemolyticus* in Calcutta, India, and isolation of strains from the same clonal group from Southeast Asian travelers arriving in Japan. *J Clin Microbiol.* 1997; 35(12): 3150-55.
9. **Matsumoto C, Okuda J, Ishibashi M, Iwanaga M, Garg P, Ramamurthy T, et al.** Pandemic spread of an O3:K6 clone of *Vibrio parahaemolyticus* and emergence of related strains evidenced by arbitrarily primed PCR and *toxRS* sequence analysis. *J Clin Microbiol.* 2000; 38(2): 578-85.
10. **Quilici M-L, Pillot AR, Picart J, Fournier J-M.** Pandemic *Vibrio parahaemolyticus* O3:K6 spread, France. *Emerg Infect Dis.* 2005 ;11(7): 1148-49.
11. **Martinez-Urtaza J, Simental L, Velasco D, DePaola A, Ishibashi M, Nakaguchi Y, et al.** Pandemic *Vibrio parahaemolyticus* O3:K6, Europe. *Emerg Infect Dis* 2005;11(8):1319-20.
12. **González-Escalona N, Cachicas V, Acevedo C, Rioseco ML, Vergara JA, Cabello F, et al.** *Vibrio parahaemolyticus* diarrhea, Chile, 1998 and 2004. *Emerg Infect Dis.* 2005; 11(1): 129-31.
13. **Heitmann IG, Jofré L, Hormázabal JC, Olea A, Vallebuona C, Valdés C.** Revisión y recomendaciones para el manejo de diarrea por *Vibrio parahaemolyticus*. *Rev Chilena Infectol.* 2005; 22(2): 131-40.
14. **Gil AI, Miranda H, Lanata CF, Prada A, Hall E, Barreno CM, et al.** O3:K6 Serotype of *Vibrio parahaemolyticus* identical to the global pandemic clone associated with diarrhea in Peru. *Int J Infect Dis.* 2007; 11(4): 324-32.
15. **Díaz J, Valerio ME.** Diarrea por *Vibrio parahaemolyticus* primer caso reportado en Costa Rica. *Rev Med Hosp Nac Niños Dr. Carlos Saenz Herrera.* 2002; 37(1/2): 15-17.
16. **Bravo L, Monte RJ, Gómez M, Pimentel T, Dumas S.** Identificación de especies de microorganismos del género *vibrio*. *Rev Cuba Med Trop.* 1991; 43(2): 107-10.
17. **Magalhaes V, Lima RA, Tateno S, Magalhaes M.** Gastroenteritis humanas asociadas a *Vibrio parahaemolyticus* no Recife, Brasil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1991; 33(1): 64-68.
18. **Córdova JL, Astorga J, Silva W, Riquelme C.** Characterization by PCR of *Vibrio parahaemolyticus* isolates collected during the 1997-1998 Chilean outbreak. *Biol Res.* 2002; 35(3-4): 433-40.
19. **Cabello FC, Espejo RT, Hernandez MC, Rioseco ML, Ulloa J, Vergara JA.** *Vibrio parahaemolyticus* O3:K6, epidemic diarrhea, Chile, 2005. *Emerg Infect Dis.* 2007; 13(4): 655-56.

Correspondencia: Ana Gil Merino. Instituto de Investigación Nutricional, Lima, Perú.

Dirección: Av. La Molina 1885, La Molina, Lima 12, Perú.

Teléfono: (511) 3496023, Fax: (511) 3496025

Correo electrónico: agil@iin.sld.pe