

Cólera, ¿se aproxima una nueva pandemia?

Cristhian Eduardo Hernández-Flórez*
Flor de María Cáceres-Manrique**

*Estudiante XI Nivel. Escuela de Medicina. Facultad de Salud. Universidad Industrial de Santander. Médico interno. Hospital Universitario de Santander. Bucaramanga. Santander. Colombia.

**Enf. MSc Epidemiología. PhD Salud Pública. Docente Departamento de Salud Pública. Escuela de Medicina. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga. Santander. Colombia.

Correspondencia: Sr. Hernández. Av. Búcaros #60-262 CR. Rincón de los Caballeros. Torre don Andrés apto 404.CRM. P-Box: 680005. Bucaramanga. Santander. Colombia. Correo electrónico: cresh234@hotmail.com

RESUMEN

Introducción: el cólera es una enfermedad de origen bacteriano que ha causado epidemias, muerte y desolación desde los albores de la humanidad. Aún hoy, con todos los adelantos de las ciencias, sigue siendo una amenaza mortal para los seres humanos, en particular para quienes viven bajo condiciones de pobreza, con poco acceso al agua potable y a un adecuado manejo de excretas; de ahí su interés para la salud pública internacional. **Metodología:** se realizó una búsqueda virtual de boletines epidemiológicos, reseñas de prensa o comunicados públicos relacionados con el cólera, sobretodo en Colombia, además de una búsqueda de literatura actualizada sobre las características histopatológicas, clínicas y microbiológicas relevantes para el área de la salud pública. **Objetivo:** hacer una revisión de la literatura sobre el cólera, con énfasis en la epidemiología y los conceptos básicos de diagnóstico y manejo del evento, con el fin de preparar a la comunidad científica para hacer frente a lo que pudiera ser la nueva pandemia. **Desarrollo:** se considera que en los últimos 200 años han ocurrido en el mundo entre siete y ocho pandemias de cólera, la última hace alrededor de 20 años. Sin embargo, desde el año 2010, estalló un brote después del terremoto en Haití al parecer con casos provenientes de Nepal que ha expandido una onda epidémica por República Dominicana, Cuba y recientemente México. La propagación de esta epidemia se ha convertido en una preocupación para las Américas, en particular para Colombia cuyo personal de salud, joven y sin la experiencia en las epidemias anteriores, puede no estar preparado para afrontarla. **Conclusiones:** los avances de la ciencia han sido útiles para monitorear las epidemias, elaborar y probar vacunas, disminuir las tasas de letalidad del 70% a menos del 1%, si recibe manejo adecuado y oportuno. Pero el temor a nuevos brotes y epidemias sigue estando latente, particularmente por epidemias como las ocurridas en Haití, República Dominicana, Guinea Bissau y Sudán del Sur. Se hace necesario plantear el funcionamiento de las medidas de prevención en las comunidades y evaluar la preparación de los sistemas de salud para afrontar la eventual llegada de la enfermedad al territorio. (MÉD.UIS.2014;27(2): 67-83)

Palabras clave: Cólera. *Vibrio cholerae*. Alerta. Pandemias. Epidemias. Diarrea. Colombia. Organización Mundial de la Salud.

Cholera, is a new pandemy approaching?

ABSTRACT

Background. Cholera is a bacterial disease that has caused epidemics, death and desolation since the dawn of humanity. Nowadays, even with the advances of science, it remains as a deadly threat to humans, particularly for those living under conditions of poverty, with little access to clean water and sanitation, and hence its interest to international public health. It is considered that seven or eight cholera pandemics have already occurred during the last 200 years, the last of them around 20 years ago. However, an outbreak of cholera was reported in 2010, after the earthquake in Haiti since some cases from Nepal, and it has been expanding as an epidemic wave through Dominican Republic, Cuba and recently Mexico. The spread of this epidemic has become a concern for every American country, particularly for Colombia whose health staff, young and inexperienced, might not be prepared to face it. **Methods.** We did an online research for literary newsletters, press reviews or public statements related to cholera, especially in Colombia, along with a scientific search update on pathological, clinical and microbiological Cholera characteristics relevant to the area of public health. **Objective.** To review the literature about Cholera, with emphasis on epidemiology and basic concepts of diagnosis and management of the event, in order to prepare the scientific community to deal with what seems to be a new pandemic. **Conclusions.** Advances in science have been useful for monitoring epidemics, develop and test vaccines, reduce fatality rates of 70% to less than 1% if appropriate and oportune medical management is recieved. But the fear of further outbreaks and epidemics remains latent, particularly epidemics such as those in Haiti, Dominican Republic, Guinea Bissau and South Sudan. It is necessary to raise the performance of preventive measures in communities and assess the readiness of health systems to deal with the eventual arrival of the disease in the territory. (MÉD.UIS.2014;27(2): 67-83)

Keywords: Cholera. *Vibrio cholerae*. Clinical Alarms. Diarrhea. Colombia. Pandemics. Epidemics. World Health Organization.

Artículo recibido el 25 enero de 2014 y aceptado para publicación el 20 de abril de 2014.

¿Cómo citar este artículo?: Hernández-Flórez CE, Cáceres-Manrique FM. Cólera, ¿se aproxima una nueva pandemia?. MÉD.UIS. 2014;27(2):67-83.

INTRODUCCIÓN

El cólera, otrora conocida como “enfermedad azul” o “enfermedad negra”, debido al rápido deterioro que ocasiona a los infectados antes de morir, es uno de los eventos transmisibles de mayor relevancia para la salud pública mundial; de ahí que los protocolos de vigilancia en salud pública internacional indiquen que su reporte debe ser de carácter obligatorio e inmediato³. Su importancia radica no solo en el hecho de que pueda llegar a ocasionar mortalidad en alrededor del 50% de las personas infectadas en cuestión de horas, sino que su alta transmisibilidad puede convertir un caso índice en una epidemia, incluso antes de que los miembros del equipo de salud hayan advertido su presencia^{2,4}.

Se entiende por brote como un aumento inusual en el número de casos relacionados epidemiológicamente, de aparición súbita y diseminación localizada en un espacio específico. Para el cólera, su alta infectividad ocasiona que sea necesario un solo diagnóstico para referir la presencia de un brote. Por su parte, la epidemia es la ocurrencia de casos de los eventos de salud con una incidencia mayor a la esperada para un área y un espacio geográfico específicos. Una vez estos casos han sobrepasado las fronteras de múltiples países y afectado al menos dos continentes, la mayoría de autores optan por el término de pandemia³.

De manera específica, se considera que el cólera es endémico cuando el patógeno causante logra mantenerse en un reservorio y presentar casos continuamente en la población, por lo que la ocurrencia de la enfermedad no depende de la importación de casos⁵. Por otra parte, el cólera importado es aquel que viaja de un área endo-epidémica hacia una de riesgo o silenciosa².

A lo largo de la historia de la humanidad, el cólera ha afectado prácticamente a todas las civilizaciones, imperios y naciones, generando una gran cantidad de enfermos y millones de muertos en todo el mundo. Aún hoy día y a pesar del avance de la ciencia, no ha sido posible su erradicación ni su eliminación, y

solo se mantiene bajo control por algunos periodos de tiempo. Por esto, cada vez que surge un brote, se corre el riesgo de que evolucione a epidemia dado su potencial de difusión por agua y alimentos contaminados, favorecido por las deficientes condiciones de saneamiento ambiental, la pobreza y la precariedad de los servicios públicos en algunas regiones. De ahí, se puede convertir rápidamente en pandemia, coadyuvado por las posibilidades de movilidad de viajeros y alimentos de un continente a otro como efecto de la globalización^{6,7}.

Actualmente en Colombia, el cólera se considera una entidad controlada dado que no se han presentado epidemias desde hace más de 20 años, ni se han notificado casos aislados desde hace más de siete^{2, 8}. Sin embargo, desde octubre del 2013, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS), lanzaron una alerta para todo el continente dado el reporte de brotes en Haití, República Dominicana, Cuba y últimamente en México⁹.

Aunque la investigación y el monitoreo del cólera corresponden a la epidemiología y a la salud pública^{5,6,10,7,11,12}, es el personal que presta la atención directa al paciente, quien tiene la importante misión de detectar y notificar oportunamente los casos sospechosos con el fin de implementar a tiempo las medidas de control necesarias. El médico y los demás miembros del equipo de salud deben estar capacitados, actualizados, alertas y comprometidos en hacer un diagnóstico precoz, dar un tratamiento oportuno y adecuado, evitar las complicaciones y conocer e implementar las medidas de protección y prevención del contagio; máxime cuando se sabe que una vez iniciada la epidemia, la diseminación de los casos puede ocurrir tan rápido que cualquier demora, equivocación u omisión, puede comprometer la vida de muchas personas, incluso del mismo personal. Por esto y dado que hace algún tiempo que no se presentan casos locales, asalta el temor de que se subestime la llegada del cólera al territorio, lo que puede empeorarse si hay un desconocimiento de la enfermedad que pueda generar demoras en su diagnóstico y manejo, con las consabidas consecuencias para la salud pública.

Este artículo pretende, además de hacer eco a la alerta emitida por OMS-OPS, hacer una revisión sobre la epidemiología del cólera y actualizar los conocimientos sobre la microbiología, la clínica, el manejo y las medidas tanto individuales como colectivas, que deben ser tomadas ante la presencia del cólera, para estar preparados y poder enfrentar la amenaza de una nueva pandemia.

METODOLOGÍA

Para la investigación histórica y epidemiológica, se utilizaron los motores de búsqueda generales: www.google.com y www.alltheweb.com, como herramientas de rastreo de boletines de prensa, reseñas literarias o comunicados públicos relacionados con la temática del cólera, incluyendo párrafos o referencias a textos clásicos. Del mismo modo, se revisaron los boletines de alerta de las páginas oficiales en versión inglés y español -de estar disponible-, del Banco Mundial, la Oficina de Inteligencia de los Estados Unidos, la Organización Mundial de la Salud, la Organización Panamericana de la Salud, el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, el Observatorio de Salud Pública de Santander y las guías epidemiológicas del Instituto Nacional de Salud de Colombia. La revisión sistemática de los Boletines Diarios de Noticias de Interés Sanitario, enviados desde el Centro Nacional de Enlace del Ministerio de Salud y de Protección Social de Colombia, se ha realizado en forma sistemática desde diciembre del 2013 hasta mayo de 2014, de tal manera que se cuenta con información del comportamiento de cólera a nivel mundial a la fecha.

Para la búsqueda bibliográfica en inglés, se establecieron los términos base en el diccionario del *Medical Subject Headings*, MeSH: “Cholera”, “*Vibrio cholerae*”, “*Vibrio infections*” y “*acute diarrhea*”. Las ecuaciones de búsqueda fueron asignadas mediante el uso de las llaves AND y OR, con términos relacionados como “epidemiology”, “vaccine”, “prevention” y “pandemics”. Las bases de datos utilizada para recopilar la bibliografía fueron la de la *US National Library of Medicine -Pubmed-*, *the PMC* y *Medline*, entre octubre y la última semana de diciembre del 2013. Asimismo se realizó una exclusión manual según la relevancia de los títulos, la disponibilidad del artículo y la fecha de las publicaciones, prefiriendo aquellas publicadas en Latinoamérica entre 1990 y 1995, los que tienen fecha de aceptación posterior al año 2008 y los

relacionados con las epidemias en Haití, República Dominicana, Guinea Bissau, India y Papua Nueva Guinea.

De manera paralela, se hizo una revisión en español en la base de datos del Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud o LILACS, con los términos del Diccionario de Ciencias de la Salud -DeCS-, publicado en la misma institución. Se utilizaron términos homólogos a las referencias en inglés, con los mismos criterios de inclusión y exclusión.

EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LAS PANDEMIAS DEL CÓLERA

El cólera es una de las primeras enfermedades que han azotado a la humanidad. Sus descripciones datan desde las antiguas civilizaciones de China, India y Grecia e incluso debe su nombre a una mezcla de los vocablos *morbus-us* en latín que significa enfermedad y *chole* del griego que significa bilis, dado que originalmente se pensó que era una enfermedad producto del desbalance de dicho humor^{10,13}. Sus síntomas y alta letalidad ha sido documentada a través de la historia, incluso atribuyéndosele varias epidemias de la famosa peste negra que diezmo la población europea en la Edad Media. Sin embargo, solo se dispone de datos epidemiológicos a partir del siglo XIX, cuando inicia la que es conocida como la primera pandemia de cólera^{2,10,13,14}.

En 1817, después de copiosas lluvias, se desata un brote diarreico en la región de Bengalia, entre los dos mayores ríos de la India Oriental, con más de 20 000 muertos durante la primera semana. La epidemia alcanza rápidamente la populosa ciudad de Calcuta y el delta del Ganges, desde donde se extendió por el resto del país. En 1819, el cólera alcanza los Estados de Burma y Siam, y en 1820 a Malasia, Bangkok, Singapur, Indonesia, Filipinas y China, para aparecer en Japón en 1822. En ese mismo año, la enfermedad también se diseminó por los ríos Tigris y Éufrates en el Medio Oriente hasta Siria, cobrando innumerables vidas a su paso¹³.

En 1826, comienza en China la segunda pandemia, que se extendió por las estepas mongolas hasta Moscú. En 1829 llega a las costas de mar Caspio y se esparce por Persia y Europa Oriental, para alcanzar en 1831 al norte africano, así como a Irlanda, Francia, Noruega y los demás países europeos. Ese mismo año se reporta el primer caso de cólera en América,

comenzando por Canadá y luego en la costa oeste de Estados Unidos; en 1833 México, Guyana y Cuba reportan sus primeros casos. En 1837 Nicaragua y Guatemala sufren un devastador brote, que afecta posteriormente a Panamá, Jamaica, Brasil y Uruguay, al tiempo que se recrudecían los brotes en Prusia, Polonia, Egipto, Somalia y Afganistán^{10,13,15}. En 1849, el cólera llega a Colombia por los puertos de Barranquilla y Cartagena, en donde diezmo a cerca de una cuarta parte de su población, y se distribuye por la rivera del Magdalena hasta llegar a Santafé de Bogotá en marzo de 1850. Se decía en esa época que una vez comenzaba la diarrea, el enfermo tenía una muerte segura en menos de tres días; aunque también se refiere una disminución progresiva de la tasa de letalidad hasta el fin de la pandemia en 1851¹⁵.

La tercera pandemia, originada en 1852 en India, se diseminó rápidamente por Indonesia, Persia, Mesopotamia y Europa, para pasar en 1853 a los Estados Unidos, Colombia, Venezuela, Argentina, Brasil, Uruguay y algunos países de Centroamérica y El Caribe, fenómeno ayudado por la fiebre de oro americana^{13,15}. En 1854 atacó los imperios de China y Japón, así como territorios africanos. En ese mismo año el médico italiano Filippo Pacini aísla el bacilo del cólera y en 1855, John Snow establece la relación entre los infectados y el consumo de agua contaminada del Támesis. Los últimos casos de esta pandemia fueron reportados en Europa en 1859^{10,13}.

Durante la cuarta pandemia, entre 1863 y 1875, el cólera se reporta por primera vez en Perú y Bolivia. También causó severos estragos en el sur de Estados Unidos y en el norte de Europa, con más de 260 000 muertes en Rusia entre 1871 y 1872. Es en ese momento cuando se abre el debate en la comunidad científica sobre si catalogar al cólera como una enfermedad epidémica y contagiosa, una idea inconcebible hasta la fecha¹³. La quinta pandemia, ocurrida entre 1881 y 1896, fue particularmente severa en Nueva York, el cono sur de Sudamérica y Rusia, donde causó 800 mil muertos en 1892. Sin embargo, el impacto general fue menor respecto a las pandemias anteriores, pues haciendo uso del conocimiento sobre la contagiosidad del bacilo, se establecieron medidas de prevención y laboratorios para ayuda diagnóstica en algunas urbes¹³. La sexta pandemia ocurre entre 1899 y 1923 y fue favorecida por los movimientos internacionales de tropas durante la Primera Guerra Mundial. Aún así, esta pandemia no penetró en América^{13,14} y junto a la cuarta y la quinta, no ingresaron al territorio colombiano¹⁵.

Tras algunos años, el cólera perdió su importancia y pasó a enseñarse en las academias como un tema de Historia de la Medicina, ya que desde el fin de la sexta pandemia, ningún país por fuera del continente asiático había reportado casos a la OMS. Es en ese contexto cuando estalla la séptima pandemia desde la isla de Célebes, Indonesia en 1961, que se extendió rápidamente por la India y el Oriente Medio. Se establecieron restricciones a los viajeros y cordones militares, además del uso obligatorio de cloranfenicol como medida profiláctica. Sin embargo, la expansión de las rutas aéreas permitió su avance hacia África y Europa, atacando particularmente a Nigeria en 1970 e Italia en 1973, mientras se extendía lentamente generando brotes por todo el Viejo Mundo. Durante una de las epidemias que asoló a los refugiados de la guerra India-Pakistán, se pudo probar la eficacia de la rehidratación oral como tratamiento para los afectados¹³⁻¹⁵.

Tres décadas después, el cólera vuelve a tierras americanas, llegando al Perú en enero de 1991, marcando la segunda etapa de la séptima pandemia y la primera que afecta a América Latina en el siglo XX, en la cual los únicos países que no reportaron casos fueron Paraguay, Uruguay y algunas islas caribeñas^{10,13,16}. Esta epidemia, ocasionada por una cepa de *V. cholerae* O1 El Tor, con la misma identidad genética de un brote de Bangladeshen el mismo año, se extendió rápidamente por el territorio peruano, generando más de 20 000 casos nuevos semanales en marzo, con 322 562 reportes y cerca de 120 000 hospitalizaciones, solo durante ese año⁸.

Al mismo tiempo, la enfermedad pasa a Ecuador por el contagio con pescadores de la costa limítrofe con el Perú y de allí a Colombia, donde reporta en marzo el primer caso confirmado en un pescador del área rural de Tumaco, la segunda ciudad del pacífico colombiano, en la frontera con Ecuador¹⁷. De inmediato, el paciente fue aislado y el Ministerio de Salud de Colombia puso en estado de alerta a todos los hospitales y centros de salud del país, así como a los equipos de emergencia. Además, ordenó el entrenamiento del personal de salud de la zona, estableció un cordón sanitario en la frontera sur e instó a realizar una vigilancia epidemiológica estricta en el área rural y urbana del municipio¹⁷. En abril del mismo año, el cólera es introducido a Brasil por el río Amazonas y a mitad de año se reportan casos en Bolivia, México y toda Centroamérica, presuntamente movilizado por el tráfico de drogas ilícitas¹⁰.

Pese a las precauciones tomadas por los gobiernos latinoamericanos, se reportaron cerca de un millón de casos de cólera entre 1991 y 1995, con una carga

en morbimortalidad mayor que África y Asia juntas⁸. En la Tabla 1 se presenta el número de casos de cólera reportados en las Américas entre 1990 y el 2008⁸.

Tabla 1. Números de casos de cólera en las Américas, 1990-2008.

País/Territorio	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Argentina	...	-	553	2080	889	188	474	637	12	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-
Belice	...	-	159	135	6	19	26	2	28	12	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bolivia	...	206	22.260	10.134	2.710	3.136	2.847	1.632	466	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Brasil	...	2.103	37.572	60.340	51.324	4.954	1.017	3.044	2.745	4.717	750	7	-	5 ^a	21	5	-	-	-
Canadá	...	3	5	7	2	5	3	-	3	3	5 ^a	6 ^a	4	-	3	7	5	1 ^a	-
Chile	...	41	73	32	1	-	1	4	24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Colombia	...	16.800	13.287	609	996	1.922	4.428	1.508	442	20	1	-	-	-	2	-	-	-	-
Costa Rica	...	-	12	14	37	24	19	1 ^a	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ecuador	...	46.284	31.870	6.883	1.785	2.160	1.059	65	3.755	171	27	9	...	25	5	-	-	-	-
El Salvador	...	947	8.106	6.573	11.739	2.923	182	-	8	134	631 ^a	-	-	-	-	-	-	-	-
Estados Unidos	...	26	102	18	34	20	5	4 ^b	15 ^c	6 ^b	4 ^b	3	2 ^a	2 ^a	5	12 ^a	8 ^a	7 ^a	-
Guatemala	...	3.664	15.861	30.821	16.779	7.970	1.568	1.263	5.970	2.077	178	13	1	-	-	-	-	-	-
País/Territorio	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Guayana Francesa	...	1	16	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Guyana	...	-	556	66	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Honduras	...	17	407	4.013	5.049	4.717	708	90	306	56	15	1	-	-	-	-	-	-	-
México	...	2.690	8.162	10.712	4.059	16.430	1.088	2.356	71	9	5	1	-	-	-	-	-	-	-
Nicaragua	...	1	3.067	6.631	7.881	8.825	2.813	1.283	1.437	545	12	-	-	-	-	-	-	-	-
Panamá	...	1.178	2.416	42	9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Perú	...	322.562	210.836	71.448	23.887	22.397	4.518	3.483	41.717	1.546	934	494	16	-	-	-	-	-	-
Surinam	...	-	12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Venezuela	...	13	2.842	409	-	-	268	2.551	313	386	140	-	-	-	-	-	-	-	-
TOTAL	...	396.536	358.174	210.972	127.187	75.690	21.028	17.923	57.312	9.683	2.703	534	23	32	36	24	13	8	0*

Fuente: tomado del Reporte de Situación Actual de Cólera del Instituto Nacional de Salud Colombiano, 2011⁸

En Colombia, la epidemia se extendió desde Nariño a todo el territorio nacional, con 16 800 casos en 1991, cifra que fue disminuyendo hasta llegar a presentar un solo caso en el año 2000 y mantenerse sin reportes endémicos hasta la actualidad². En la Figura 1 se ilustra el comportamiento de los casos por departamentos en tres momentos de la epidemia, con reportes en el 78% de la totalidad de departamentos en 1991, el 34% en 1995 y el 12,5% en 1999, según los datos reportados al Sistema de Vigilancia en Salud Pública del Instituto Nacional de Salud de Colombia (INS)^{8,18}. En 2004 se reportaron dos casos de cólera en marineros asiáticos, quienes fueron detectados, aislados y tratados oportunamente, por lo que no hubo infección ni expansión dentro del territorio nacional⁸. Ahora bien, desde el control de la epidemia

en el año 2002, Latinoamérica ha permanecido libre de cólera endémico; sin embargo, se han presentado múltiples brotes en el mundo durante los últimos cinco años². Ejemplos son el de Irak, que generó más de 30 000 casos en 2007; Guinea Bissau reportó 8000 casos en 2008¹⁹ y Zimbabue notificó cerca de 100 000 casos sospechosos y 5000 letales en 2009, entre otros^{8,10,20}. La figura 2 muestra la distribución de los casos de cólera en el mundo entre el año 2007 y 2009, según datos de la OMS²¹. Es notable la concentración de los casos en el continente africano y la ausencia de reportes de casos endémicos en Rusia, Japón y los continentes europeo, oceánico y americano. Aunque han ocurrido varias sospechas en la última década, el último caso confirmado de cólera en Bolivia data del brote de 1998, manteniéndose el país libre de la enfermedad hasta la fecha²².

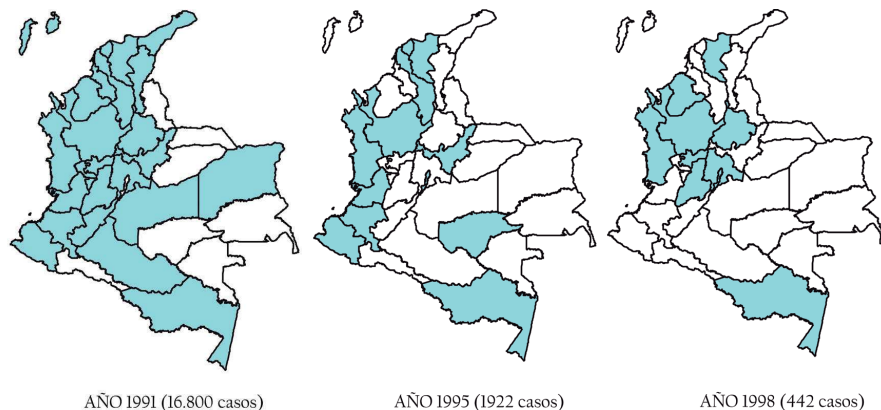


Figura 1. Evolución del cólera en Colombia, años 1991, 1995 y 1999.

Fuente: tomado del Reporte de Situación Actual de Cólera del Instituto Nacional de Salud Colombiano, 2011⁸

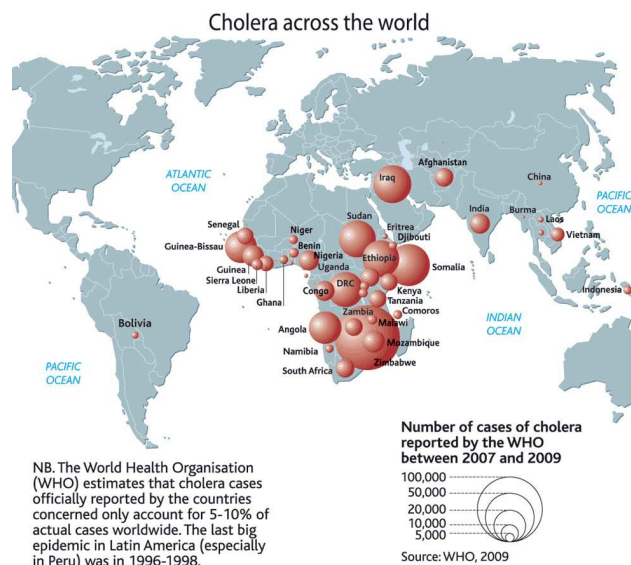


Figura 2. Número de casos reportados de cólera por la OMS entre 2007 y 2009

Fuente: tomado de *Le Monde Diplomatique*²¹

Para 2011, la OMS indica que el cólera infectó entre 3 y 5 millones de personas en el mundo, de las cuales se notificaron 589 854 casos en 58 países, con 7816 defunciones^{7,14}. Sin embargo, la Organización de las Naciones Unidas (ONU), considera que los reportados corresponden solo al 5-10% del total de casos en el mundo y proyecta un estimado real de entre 100 000 y 120 000 muertes anuales por esta infección^{20,23}.

La República de Haití se considera el país más pobre del hemisferio occidental y uno de los países más

pobres del mundo. Según datos de 2012 del Banco Mundial y la Agencia de Inteligencia de los Estados Unidos^{24,25}, Haití es posicionado como el país 208 de 228 reconocidos según el PIB *per cápita*, con cerca del 54% de su población viviendo en extrema pobreza y una esperanza de vida muy por debajo de la del continente^{25,26}. Sin embargo y pese a su gran vulnerabilidad socioeconómica, pasaron más de 100 años sin reportarse un caso de cólera en territorio haitiano. En enero del 2010, ocurre un terremoto que afecta gran parte del territorio y destruye casi

toda la infraestructura; nueve meses después, el 14 de octubre, se da el inicio de la peor epidemia de su historia, detectada hasta el 18 de octubre con el reporte de 28 casos y dos muertes en área rural cercana a la capital del país^{2,10,11,27}. El 29 de octubre, Haití confirma 4722 casos de cólera, 303 muertes y una letalidad del 8%.

Para enero del 2011, la enfermedad ya se habría asentado en la capital y los 10 departamentos de la nación, además de los territorios fronterizos

de República Dominicana. El *Ministère de la Santé Publique et de la Population* de Haití, confirmó el reporte de más de 93 000 enfermos y 2100 defunciones por esta causa²⁸, con un registro de más de 300 000 casos sospechosos². Hasta ese entonces, más del 90% de los casos de cólera reportados a la OMS provenían de África, para pasar a representar menos del 50% como consecuencia de la carga epidémica en la isla, que en 2011 reportó casi la misma cantidad de casos acumulados que toda Latinoamérica en 1991, tal y como se manifiesta en la Figura 3^{7,16}.

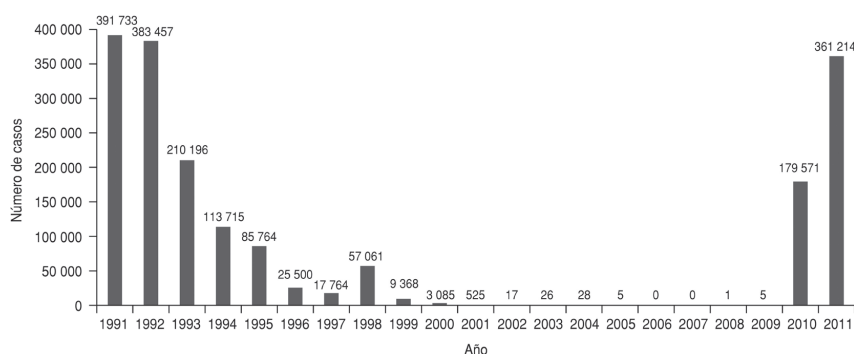


Figura 3. Número de casos nuevos reportados en América Latina, 1991-2011.

Fuente: tomado de la Revista Panamericana de Salud Pública, 2013¹⁶

Según el boletín de la Actualización Epidemiológica de la OMS⁽⁹⁾, hasta el 10 de octubre del 2013, Haití ha registrado 682 573 casos de cólera, de los cuales 379 980 requirieron hospitalización y 8330 fallecieron, con una tasa de letalidad entre el 0,6% y el 4,3%, con casos nuevos reportados en todos los departamentos durante el período anterior. Por su parte, República Dominicana, quien confirmó la epidemia en su territorio en noviembre del 2010, ha notificado 31 220 casos sospechosos y 462 fallecimientos con una tasa de letalidad del 2,1%²⁹. En 2011, una comitiva de 300 visitantes venezolanos contrajeron la enfermedad en República Dominicana y al menos un caso proveniente de Haití fue reportado en La Florida, Estados Unidos. La infección llegó a Cuba en julio del 2012, reportando 678 casos confirmados y tres defunciones hasta el momento. A pesar de las alertas de epidemia, el cólera se propagó a México y desde septiembre del 2013, ha confirmado 191 casos de cólera y un fallecimiento, además del río Hidalgo como fuente de transmisión^{9,29,30}. La figura 4 representa la distribución espacial de los casos acumulados en el continente americano y demuestra que la epidemia sigue activa, exhortando a los profesionales de salud a extremar las medidas de prevención y vigilancia del cólera. Por eso, los

Ministerios de Salud de la región, entre ellos los de Colombia y Perú, han lanzado alertas y planes de prevención frente al cólera.

Estudios realizados por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos, caracterizaron la epidemia haitiana y encontraron que la cepa causante provenía del Asia Meridional, siendo introducida probablemente por los equipos nepaleses de apoyo de la ONU, aunque no se pudo aclarar la fuente ni el medio original de transmisión^{2,11,28}. Por si fuera poco, esta cepa posee múltiples polimorfismos genéticos que le diferencian de las aisladas en las siete pandemias, teniendo además algunas variaciones genéticas estructurales que le otorgan mayor potencial de contagiosidad, mayor patogenicidad con presentaciones clínicas más severas y una mayor resistencia a los antibióticos que las cepas asiáticas o las estudiadas previamente en el continente americano²⁸.

Ahora bien, para la misma época, la OMS reportó brotes en África Central con una incidencia de 40 468 casos, 1879 muertes y una letalidad del 4,6%, en los países de Níger, Nigeria, Chad y Camerún, donde el cólera es endémico y se producen epidemias por las

inundaciones y la falta de agua potable³¹. Durante el 2014 se han notificado brotes en el continente, con 22 muertes en la capital de la joven República de Sudán del Sur, con más del 60% de casos en hombres y una letalidad mayor al 3%, incluso con una campaña de vacunación como medida de control³². Sin embargo, en otros países como Camerún los casos alcanzan a 892 notificados³³ y la epidemia parece estar en expansión³⁴. En América Latina, Cuba notificó seis casos nuevos en el mes de marzo, donde además se comenta que la epidemia no ha sido controlada y que

los casos se reportan como diarreas, lo cual podría estar hablando de un importante subregistro³⁵. Por su parte Haití aqueja un estancamiento en la lucha contra la epidemia que ha pasado a un segundo plano, evidenciado en una escasez de recursos³⁶. El panorama es preocupante, porque además la OMS considera que hay muchos países endémicos y que estudios recientes indican que el calentamiento del planeta crea un ambiente favorable para la multiplicación del bacilo³⁷.

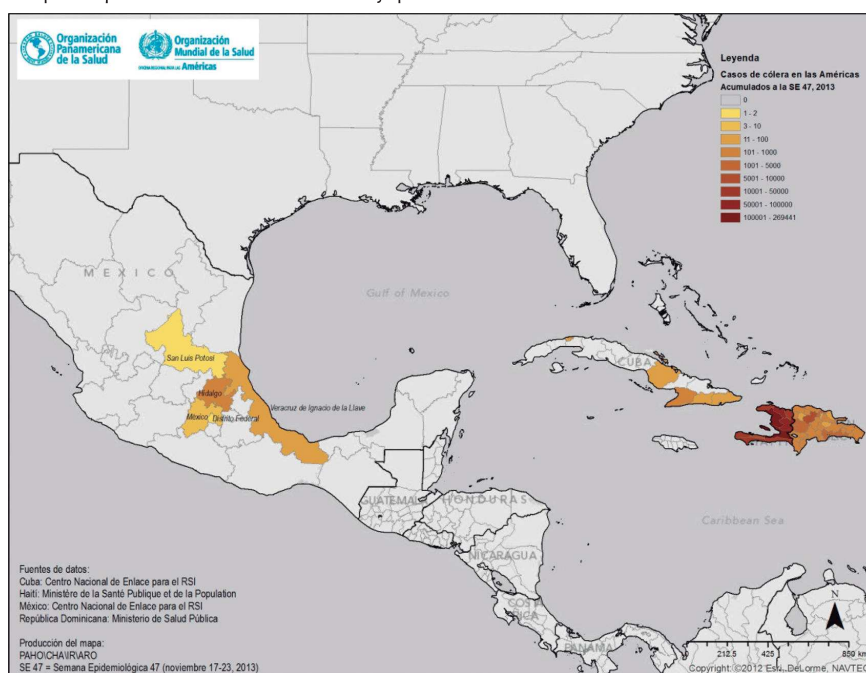


Figura 4. Casos acumulados de cólera en las Américas hasta el 23 de noviembre del 2013.

Fuente: tomado del Boletín Epidemiológico de la OMS, diciembre 5 del 2013²⁹

FACTORES DE RIESGO Y MEDIDAS DE PREVENCIÓN

Las observaciones de John Snow, médico y padre de la epidemiología moderna, le permitieron realizar el “mapa de cólera” en 1855, donde revelaba la distribución espacial de los casos y muertes por cólera reportados durante la epidemia londinense de ese año. Con dicho instrumento pudo demostrar una relación directa entre las familias infectadas y la bomba de suministro de agua de la *Broad Street*, permitiendo a las autoridades realizar las intervenciones necesarias como el cierre de la bomba, el suministro de agua limpia a la población y

el aislamiento de los posiblemente infectados, para finalmente contener la epidemia^{(38),(39)}.

Hoy día, la rápida transmisión del cólera se relaciona con poblaciones donde hay sistemas de saneamiento público ineficientes y mala gestión ambiental, o bien con grupos que vulnerables afectados por desastre natural. Los asentamientos ubicados por lo general en la periferia urbana, como las comunidades en extrema pobreza, desplazados y refugiados, suelen carecer de servicios públicos, viven en condiciones de hacinamiento y la calidad del agua y disposición de desechos está por debajo de lo considerado como

adecuado, y suelen ser los focos de aparición y de más rápida expansión de los brotes^{(10),(14),(39)}. Por todo esto, se considera al cólera como un indicador de desarrollo social y de las condiciones de la población vulnerable, así como del manejo de salubridad e higiene en locaciones afectadas por catástrofes⁽¹⁴⁾.

El Estado Independiente de Papúa Nueva Guinea, es un país tropical de bajos ingresos donde el cólera se considera una entidad hiperendémica con más de 15 000 casos y una mortalidad del 3,2% para el 2010⁶. En un estudio de casos y controles realizado en dicho país durante el 2010 con una muestra de 54 casos y 122 controles, se confirmaron los factores de riesgo o protectores de los mencionados en la literatura, tal y como se evidencia en la Tabla 2^{6,10}.

También se deben tener en cuenta los mecanismos de defensa naturales, como la resistencia o susceptibilidad genética, la integridad del sistema inmune y el mantenimiento de la acidez gástrica^{10,39}. Aunque se considera que los pacientes crean una memoria inmunológica que les garantiza una protección contra la enfermedad, particularmente en regiones con cólera endémico^{39,40}, un estudio realizado en Calcuta con 233 709 participantes con diarrea aguda, de los cuales 278 eran casos confirmados de cólera⁵, demostró que esta inmunidad no es efectiva en quienes viven en condiciones de pobreza o cerca de canales de agua sucia³⁹. Algunos reportes de brotes estacionarios sugieren que la transmisión puede ser influenciada por los patrones climáticos de cada región⁴⁰.

Tabla 2. Factores de riesgo para cólera en el *Angau General Hospital*, Papúa Nueva Guinea.

Factor de riesgo	OR	aOR	IC 95%	Lectura
Defecar al aire libre	7,4	4,6	1,4 – 14,9	Factor de riesgo
Conocer a alguien que haya estado en un área de cólera	5,3	4,5	1,8 – 11,7	Factor de riesgo
Compartir la casa con un caso de diarrea	5,0	NA	1,6 – 17,2	Factor de riesgo
Conocer un caso confirmado de cólera	4,3	2,4	0,9 – 6,2	Posible factor de riesgo
Vivir en un asentamiento informal	3,2	NA	1,4 – 7,9	Factor de riesgo
Tomar agua de algún río	2,5	NA	1,2 – 5,2	Factor de riesgo
Tener más de 20 años de edad	2,4	2,7	1,2 – 5,2	Factor de riesgo
Asistir a un funeral	0,93	0,9	0,24 – 3,2	No hay asociación
Lavado de manos antes de comer	0,48	NA	0,23 – 1,0	Tendencia a ser un factor protector
Tener jabón de manos en casa	0,42	0,41	0,20 – 0,9	Factor protector

aOR: OR ajustado. IC 95% Intervalo de confianza del 95%.

Fuente: tomado y modificado de *Cholera risk factors, Papua New Guinea, 2010*⁶

De este modo, la prevención de una epidemia por cólera está estrechamente relacionada con la implementación de políticas de salubridad, en particular con la garantía del acceso al agua potable, acueducto y alcantarillado. De igual manera, son factores protectores los relacionados al lavado de manos con agua y jabón, por lo que la cultura y educación de la población juegan un papel importante tanto en la prevención de la enfermedad, como en el control de los brotes^{5,6,10}. Por último, las limitantes tecnológicas o de laboratorio de cada región y la falta de preparación del personal médico y de laboratorio, para realizar diagnóstico y atención adecuada de casos de cólera, conlleva al subdiagnóstico de la enfermedad y facilitan su expansión en las comunidades al no activarse las alarmas necesarias para contener los brotes y prevenir su difusión a otras regiones⁵.

AGENTES, TRANSMISIÓN Y MECANISMOS CAUSANTES DEL CÓLERA

El cólera es una enfermedad diarreica ocasionada por el bacilo móvil *Vibrio cholerae* una bacteria Gram negativa de la familia *Vibrionaceae*, a la cual pertenecen los géneros *Vibrio*, *Aeromonas*, *Plesiomonas* y *Photobacterium*. Los organismos de esta familia se comportan en líquidos como anaerobios facultativos, crecen más fácilmente en medios de cultivo salados por debajo de los 40°C, poseen citocromo oxidasa^{8,10,14} y además, son susceptibles a la desecación, la ebullición, al cloro y a otros desinfectantes¹¹.

Al género *Vibrio* pertenecen 30 especies, de las cuales solo 12 se han aislado en humanos^{(8),(41)}. De los más de 200 serotipos de *V. cholerae*, solo aquellos

que presentan el antígeno somático O1 o O139, se les ha relacionado con la enfermedad diarreica severa o gastroenteritis^{2,5,8,10,14,41}; por su parte, el serotipo O1 se ha clasificado en dos biotipos: Clásico y El Tor, los cuales son responsables de las pandemias estudiadas, mientras que al O139 se le adjudican solo los brotes del sudeste asiático^{10,11,14,28,42}. La importancia de estas descripciones radica en que permite realizar el análisis y seguimiento de los casos, caracterizando el comportamiento epidémico de cada cepa, su patogenicidad, su transmisibilidad en las poblaciones y la efectividad de los tratamientos^{2,7,11,38,43}.

Se desconoce si existen hospederos del *V. cholerae* en la naturaleza además del ser humano, sin embargo, las fuentes de agua y los estuarios pueden hacer la función de reservorio. Algunos estudios sugieren que hay una relación directa entre la multiplicación del bacilo y la de algunas algas tropicales, mariscos y el zooplancton, fenómeno que ha sido estimulado principalmente por el calentamiento global y que explicaría algunos casos aislados en el golfo de México^{10-12,14}. En todo caso, su transmisión es fecal-oral, dada por la ingesta de alimentos o agua contaminada con excretas o vómito de personas infectadas; se sospecha además un papel transmisor de las moscas como contaminantes de los alimentos, aunque no está plenamente confirmado¹⁰. Mientras que la acidez gástrica destruye gran cantidad de bacterias, por lo que se requiere una cantidad suficiente de inóculo y rara vez se reportan casos infectados de portadores; sin embargo, un paciente se considera infectante incluso días después de haberse recuperado o iniciado los antibióticos y, de igual manera, el estado de portador asintomático puede persistir hasta por seis meses^{2,10,23,38,40}. Es importante resaltar que no se han reportado casos infectados a partir de cadáveres humanos, aunque se recomienda que estos sean lavados y sus orificios sellados con solución de cloro al 1%^{5,14,44}.

Una vez adquirido el bacilo y que este haya sobrevivido al jugo gástrico, coloniza el intestino delgado del huésped durante un período de incubación de entre cinco horas y cinco días, siendo común la aparición de los síntomas tras dos o tres días de la infección^{(2),(23)}. Para ello, es necesario que haya comenzado una liberación masiva de una exotoxina proteica con una subunidad A y cinco subunidades B. Las subunidades B unen la bacteria con el receptor del GM1 de los enterocitos, lo que le permite anclarse e ingresar a la célula y frenar sus mecanismos de reparación, mientras que la subunidad A estimula

la activación intracelular de la adenilato ciclasa, con elevación del adenosín monofosfato cíclico (AMPc) y la apertura de los canales apicales de cloro, generando un rápido escape de líquido y electrolitos hacia la luz intestinal, en particular de cloro, potasio, sodio y bicarbonato. Esto genera una diarrea acuosa y blanquecina, con toda la sintomatología característica de deshidratación y desbalance electrolítico, que lleva finalmente a un estado severo de choque y a la muerte^{2,38}.

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA

El cólera se señala como la enfermedad diarreica aguda más grave conocida, posee una letalidad de 50-70% sin tratamiento y puede acarrear la muerte en cuestión de horas tras el inicio de los síntomas^{2,7,41}. Las diarreas agudas son entidades complejas, de muy difícil diagnóstico para el médico clínico y, particularmente, muy frecuentes en el primer nivel de atención. Por ejemplo, datos publicados en el 2012 del Observatorio de Salud Pública del Departamento de Santander, Colombia, señalan a la diarrea como la cuarta causa de observación en urgencias para población entre 5 y 14 años, y la tercera causa de consulta a urgencias y de observación en urgencias para población mayor de 14 años⁴⁵.

Como se ha mencionado, la diarrea por cepas no letales de *Vibrio*, que corresponde hasta el 95% de las diarreas de cólera, puede ser indistinguible de otras gastroenteritis. De igual manera, hay otras entidades responsables de diarreas agudas como los agentes infecciosos; por ejemplo, enterovirus, bacterias y parásitos, alérgicos (p.ej. sensibilización inmunológica, alergia a alimentos), toxicológicos (p.ej. intoxicaciones por químicos, metales pesados, alimentos, fármacos, alcohol, uso de laxantes), causas psicológicas (p.ej. síndrome de colon irritable, trastorno de somatización, estrés) o fisiopatológicas (p.ej. trastornos de la absorción, enfermedades inflamatorias intestinales, coledocolitiasis, apendicitis, cuadro de posvotomía, carcinoma de colon, gastrinoma)^{43,46,47}. Por esto, es necesario que el tratante realice una buena historia clínica y tenga claros los criterios específicos de sospecha y diagnóstico de la enfermedad colérica antes de prender la alarma epidemiológica, básicamente por todas las implicaciones que acarrea activar una alerta de interés global.

Los protocolos de vigilancia de la OMS definen como caso sospechoso de cólera severo o *cholera gravis*, cuando se presente un paciente mayor de cinco

años con deshidratación de moderada a severa, o muerte por diarrea acuosa aguda que puede ser con deposiciones “en agua de arroz”, incluso si no hay reportes locales de la presencia del *Vibrio*. También se sospecha en caso de un paciente de dos años o más con diarrea acuosa, proveniente de un área con reporte de al menos un caso reciente de cólera^{2,8,38}. Por fortuna, pocas enfermedades producen un cuadro clínico similar al del cólera, lo que permite realizar un diagnóstico clínico y dar tratamiento inmediato con relativa facilidad, aun en fases tempranas de la enfermedad, lo que permite disminuir la mortalidad a menos del 1%^{2,5,14}. Los casos de cólera se caracterizan por tener un inicio brusco con diarrea fecaloide o biliosa, que rápidamente se torna acuosa y blanquecina o como “el agua de arroz”, que puede ser constante y profusa, cuantificando pérdidas de hasta un litro por hora. No hay dolor y rara vez se acompaña de tenesmo, pero sí puede haber malestar abdominal secundario a la distensión intestinal por la acumulación de líquido. Adicional a ello, las fases tempranas de la enfermedad suelen estar acompañadas de vómito de contenido alimentario y es característica la ausencia de fiebre durante todo el cuadro clínico^{8,23,38}. Una sospecha de cólera en un paciente febril, hace necesaria la investigación de los diagnósticos diferenciales o la búsqueda de coinfección^{23,38}.

Las complicaciones del cólera son debidas principalmente a la rápida pérdida de agua y electrolitos. Los pacientes manifiestan tempranamente los síntomas de deshidratación moderada o severa como sed, resequedad de piel y mucosas, taquicardia, enoftalmos y letargia. Por su parte, las alteraciones electrolíticas suelen encontrarse como variaciones del estado de conciencia por la hiponatremia, cambios electrocardiográficos por la hipopotasemia y respiración de *Kussmaul* por la acidosis metabólica debida al déficit de bicarbonato sérico. La pérdida de potasio y calcio se manifiesta por calambres musculares, en particular de la pared abdominal. El examen físico y los laboratorios revelan una hipoperfusión generalizada con acidosis láctica, hipotensión arterial, pulsos filiformes, anuria, hemoconcentración y disfunción renal aguda. Los pacientes que poseen pocas reservas de glucógeno o una gluconeogénesis inadecuada, pueden presentar también hipoglucemia severa que se manifiesta con disminución del estado de conciencia y ataques convulsivos. Todos estos factores convergen para

ocasionar un estado de choque o colapso circulatorio, el coma y finalmente la muerte^{10,23,38}.

Aunque la infección del cólera por sí misma no deja secuelas en los sobrevivientes, la hipotensión y el desbalance hidroelectrolítico prolongado pueden generar un compromiso renal o cardíaco permanente. Adicional a ello, los episodios eméticos pueden desarrollar cuadros de neumonía aspirativa^{10,38}. Cabe tener en cuenta, aunque sea raro, una forma “seca” de la enfermedad o el *cholera sicca*, con la misma historia natural aunque sin diarrea, donde la acumulación de los líquidos se mantiene en la luz intestinal y cuyo diagnóstico suele ser incidental en casos moderados u ocasionalmente, *post mortem*^{23,38}.

MEDIDAS INICIALES Y TRATAMIENTO BÁSICO

Cualquier medida tomada en un paciente con diarrea debe responder a cuatro objetivos básicos: aliviar los síntomas, evitar las complicaciones, acortar la enfermedad y evitar su diseminación en la población⁴³. En el caso de sospecha de cólera, las prioridades en la consulta inicial deben ser la estabilización del paciente, la obtención de las muestras necesarias para realizar el diagnóstico definitivo, la investigación epidemiológica y la articulación de todos los mecanismos institucionales e interinstitucionales para garantizar el control oportuno del agente^{2,10}.

Tras sospecharse o confirmarse un brote de cólera o ante la evidencia de su presencia en una población, se debe verificar la disponibilidad de los suministros o elementos necesarios para el tratamiento de los casos, con el objetivo de preparar al sistema de salud ante una eventual epidemia: capacitación del personal, disponibilidad de insumos de laboratorio, Sales de Rehidratación Oral (SRO), medicamentos, formatos de reporte de casos y en particular, contar con las redes de comunicación efectivas y funcionando. Es de gran importancia que la comunidad sea informada de la aparición de casos y de cómo prevenir o controlar la enfermedad, en particular lo relacionado al lavado de manos, las medidas de higiene del agua y los alimentos y la disposición adecuada de excretas. Esta información debe ser canalizada y transmitida adecuadamente para evitar la aparición de rumores que generen situaciones de pánico, desorganización social e impacto económico innecesario. Dicho contexto altera la tranquilidad de los habitantes, dificulta la

coordinación de los organismos de control, afecta la ejecución de las medidas de contingencia y tiende a sobrecargar los diferentes niveles de atención del sistema, generando consultas innecesarias y aumentando la presión sobre los servicios de atención^{2,10-14}.

Los pacientes con sospecha de cólera deben ser priorizados y en lo posible, aislados del resto de enfermos en los centros de salud. Una recomendación pudiera ser la instalación de carpas o instalaciones provisionales donde solo sean atendidos los pacientes con esta enfermedad. El inicio de su tratamiento debe ser inmediato, sobretodo en niños, ancianos o quienes presenten hallazgos de cólera grave o las complicaciones asociadas²³.

La piedra angular del tratamiento del paciente con cólera, es evitar las complicaciones mediante el control de la deshidratación. De este modo, la primera indicación debe ser el suministro de SRO preparado en agua limpia para casos leves-moderados y la infusión de solución endovenosa para los casos severos, complicados o que eliminen más de 10 ml/kg/h^{10-14,23}. Las concentraciones equimolares de sodio y glucosa de las SRO, maximizan la recaptación de sodio en el intestino delgado, lo que controla las pérdidas y estimula la reabsorción de líquido, disminuyendo la duración de la diarrea y la mortalidad por deshidratación^{38,43,48}. En casos de emergencia o donde no se disponga de SRO, se pueden utilizar preparaciones caseras de rehidratación con 50 g de arroz o 50 g de maíz por cada litro de solución⁴⁹. Si el paciente no puede beber ni ser canalizado, pero se encuentra consciente, una alternativa es la administración de SRO por sonda nasogástrica¹⁰.

Los pacientes con cólera severo pueden requerir reposiciones mayores a los 350 ml/kg en las primeras 24 horas y generan desbalances hidroelectrolíticos mayores que los afectados por otras gastroenteritis, por lo que el personal tratante no debe subestimar las pérdidas ni escatimar los recursos para el

tratamiento. Las pérdidas estimadas se deben hacer a partir de la cuantificación del vómito y las deposiciones; en caso de no haber sido recolectados, se estima una pérdida de 10-20 ml/kg de peso por cada episodio emético o diarreico referido. La meta debe ser lograr una reposición total de las pérdidas con los líquidos endovenosos, de preferencia Lactato de Ringer por su contenido de potasio y bicarbonato, o la “salina de cólera” o “Solución Dhaka”, que contiene mayores concentraciones de electrolitos y dextrosa en las primeras 3-4 horas de tratamiento. Tras este período, el paciente debería ser capaz de recibir SRO, las cuales dan un mayor aporte de electrolitos al organismo³⁸. En pacientes con signos de hipoglucemia, se recomienda tomar una glucemia de emergencia, agregar una infusión de 0,25-0,5 g/Kg de glucosa endovenosa y monitorizar los niveles séricos hasta la corrección de los mismos o la rehidratación³⁸.

Una vez se ha completado la reposición hídrica y la estabilización hemodinámica en pacientes con cólera moderado o severo, se puede iniciar tratamiento antibiótico con tetraciclinas, fluoroquinolonas o macrólidos, optando por las presentaciones disponibles para vía oral²³. Para ello, se deben tener en cuenta los lineamientos del uso racional de antibióticos, en particular los perfiles de sensibilidad y resistencia de los gérmenes locales, así como las reacciones adversas y la disponibilidad de los medicamentos⁴⁹. El tratamiento de casos leves y la quimioprofilaxis en masa no son efectivos, y la profilaxis individualizada solo podría darse a individuos susceptibles con muy alto riesgo de estar infectados¹⁰. En la Tabla 3 se presenta la dosificación recomendada para población adulta y pediátrica con cólera^{38,23}. Por otro lado, es relevante mencionar la contraindicación de uso de las tetraciclinas en embarazadas y niños por sus efectos secundarios y la alta resistencia a fluoroquinolonas reportada en algunas poblaciones, por lo que la primera línea en general, corresponde al uso de doxiciclina para hombres y azitromicina para mujeres y niños^{23,38,50,51}.

Tabla 3. Dosificación de antibióticos para tratamiento de cólera moderado o severo.

Clase	Antibiótico	Dosis pediátrica	Dosis adultos	Posología (VO)
Tetraciclinas	Tetraciclina	12,5 mg/kg	500 mg	Cada 6 h/3d
	Doxiciclina	4-6 mg/kg	300 mg	Dosis única
Fluoroquinolonas	Ciprofloxacino	15 mg/kg	500 mg	Cada 12 h/3d
Macrólidos	Eritromicina	12,5 mg/kg	250 mg	Cada 6 h/3d
	Azitromicina	20 mg/kg	1 gr	Dosis única

Fuente: tomado y modificado de *Cholera*, 2013³⁸

Respecto a la nutrición, la alimentación enteral debe ser restaurada con una dieta con alto contenido calórico una vez el paciente se estabilice y la tolere. En niños, se recomienda además la administración de suplementos de zinc en dosis de 3 mg/kg/día durante 5 a 7 días desde el inicio de los síntomas, ya que reduce la duración, gravedad e incidencia de la diarrea^{10,23,38}. De igual manera, los niños de poblaciones pobres y países en desarrollo, se benefician del suplemento con vitamina A, si está disponible³⁸. Por último, no se recomienda la administración de antieméticos ni antidiarreicos, pues dichos medicamentos prolongan la infección e interfieren con la efectividad de los tratamientos^{23,38}.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO Y NOTIFICACIÓN

Ante cualquier caso sospechoso de cólera, el personal médico y asistencial debe iniciar el tratamiento adecuado y de inmediato. Sin embargo, no puede pasar por alto las medidas de bioseguridad necesarias para evitar la propagación intrahospitalaria y los accidentes biológicos⁴⁴.

Al realizarse el diagnóstico de un caso sospechoso de cólera, la OMS y el INS, han establecido dos tipos de condiciones para confirmarlo: por laboratorio y por nexo epidemiológico. Para el primero, se requiere que el paciente tenga un cultivo de heces positivo para *V. cholerae* O1 o O139 toxigénico^{2,38}. La confirmación por nexo epidemiológico se hace al conocer el contacto del paciente con un caso confirmado de cólera durante los últimos 10 días, o bien, que viva o trabaje en un área de circulación activa de la bacteria, es decir, donde se hayan aislado vibrios toxigénicos en al menos cinco muestras biológicas como agua, alimentos y restos alimenticios².

Las muestras de materia fecal del paciente para cultivo, deben ser recolectadas en recipientes secos de boca ancha, con tapa, limpios, sin detergentes ni preservantes, debidamente marcados y rotulados. Debe ser obtenida en un período no mayor a dos horas después de la deposición, antes del inicio del antibiótico y durante los primeros cinco días de enfermedad. La cantidad adecuada varía entre uno y dos gramos. En casos muy agudos, recién nacidos o pacientes muy debilitados, se puede optar por la toma de frotis rectal mediante el uso de hisopos previamente tratados con carbón activado y sin el uso de lubricantes, para no alterar la bacteria^{2,41}.

En todo caso, las muestras se empaquetan en medio de transporte Cary-Blair a temperatura ambiente y en triple empaque, para su envío inmediato al laboratorio de microbiología^{2,41}. Bajo ninguna circunstancia estas muestras deben ser refrigeradas o manipuladas². Aunque el microorganismo puede ser observado mediante examen directo en medios selectivos bajo microscopía en campo oscuro con 400x de aumento³⁸, los protocolos colombianos establecen que se debe realizar la siembra masiva del aislamiento en un medio no selectivo (Agar BHI o Agar Trypticase soya), incubando de 18 a 72 horas a 37°C, para no interferir con las pruebas bioquímicas de confirmación⁴¹. La incubación con agua peptonada alcalina incrementa la sensibilidad de los cultivos^{38,41}. Dependiendo de la complejidad del laboratorio, se pueden realizar las pruebas rápidas de cuerda y oxidasa, cuyos resultados positivos refieren el diagnóstico de *Vibrio spp* y en cuyo caso, se deberá preparar el aislamiento en medio Cary-Blair para su envío a un laboratorio de mayor complejidad en menos de 48 horas, para su tipificación y estudio. Por otro lado, algunos laboratorios pueden realizar el diagnóstico de *V. cholerae* O1 mediante la prueba con antisuero polivalente O1 positiva antes de remitir la muestra al laboratorio de referencia para su confirmación⁴¹.

Para los estudios ambientales, las muestras de agua no usada para consumo deben ser tomadas mediante el hisopo de Moore modificado⁴. Este requiere tiras de gasa y pita calibre 12, que deben ser envueltos en papel kraft y esterilizados en autoclave durante 20 minutos a 120°C y 15 PCI. Para tomar la muestra se coloca el hisopo a una profundidad de 20 a 30 cms del sitio representativo y se retira tras 24 a 48 horas. Posteriormente, se introduce en un recipiente hermético estéril de boca ancha con 300 ml de agua peptonada, que debe ser rotulado y embalado para su envío al laboratorio lo más rápido posible. Las muestras de agua tratada y de consumo humano, se obtienen mediante filtrado con membrana (Millipore) de poro, de 0,22 a 0,45 µ de diámetro y con un volumen entre 100 a 300 ml. Estas muestras de igual manera, se colocan en un recipiente hermético con agua peptonada y se envían al laboratorio para su estudio⁴.

En Colombia, la notificación de cada caso de cólera, ya sea sospechoso o confirmado, debe hacerse a través del Sistema de Vigilancia en Salud Pública del INS. La notificación inmediata de casos sospechosos

se realiza en forma telefónica y luego se hace por escrito mediante el reporte inmediato de la ficha epidemiológica específica. Esta se debe enviar a la Secretaría Municipal de Salud, quien a su vez genera reportes inmediatos y semanales al Distrito o Departamento, en los que documenta la presencia o ausencia de cólera en su territorio. Siguiendo la cadena, los Distritos y Departamentos reúnen todos los casos reportados e informan al INS, quien los lleva al Ministerio de Salud para que los diligencie ante la OPS y la OMS¹². Esta cadena es regulada por el Reglamento Sanitario Internacional, el cual incluye al cólera como una de las tres enfermedades de declaración obligatoria ante la OMS². Al ser este un evento de control internacional, es indispensable que todas las entidades relacionadas con salud estén comunicadas y enteradas de la situación, para que puedan estructurar planes más allá de sus territorios que permitan controlar efectivamente la propagación de las epidemias¹².

INVESTIGACIÓN DE CAMPO Y MEDIDAS DE ACCIÓN COMUNITARIAS

La intervención comunitaria es un mecanismo indispensable para lograr el control de cualquier brote de cólera. Un sólo caso sospechoso es considerado un brote y es suficiente para que, durante las primeras 24 horas, los equipos de salud comiencen la investigación epidemiológica de campo².

El objetivo principal de esta búsqueda será determinar la fuente de la infección para controlar la cadena de transmisión. Con el caso índice se deberá hacer una reconstrucción de las actividades realizadas y sitios visitados durante los últimos 10 días en búsqueda de posibles factores de riesgo, circunstancias y momentos de exposición, como viajes a zonas endémicas o epidémicas de cólera; la alimentación, incluyendo técnicas de preparación de alimentos o algún contacto con casos de diarrea. De igual manera, se debe revisar la vivienda, el barrio y las condiciones de vida del enfermo para identificar reservorios potenciales como el suministro de agua, inadecuadas condiciones de higiene y salubridad y las áreas de disposición de excretas². Las medidas de control se deben iniciar inmediatamente se conoce el caso, y una vez identificada la fuente y los reservorios se focalizarán las medidas de control específicas en la población.

Es importante anotar que la investigación no se limita al estudio del paciente y su ambiente. Los equipos de salud deberán hacer también una

búsqueda activa de casos en la comunidad y zonas aledañas al municipio, así como una búsqueda activa institucional para identificar casos en los demás usuarios del sistema de salud. De manera concomitante, los casos sospechosos deberán ser confirmados y el brote caracterizado, mientras se activan los planes de contingencia de los servicios hospitalarios, sobre todo en la prevención y control del brote, además de preparar los servicios para la llegada de los demás enfermos¹².

Respecto a las medidas de prevención, estas pueden agruparse en cuatro pilares básicos: abastecimiento de agua limpia, adecuada disposición de residuos, prácticas adecuadas de manipulación y procesamiento de alimentos y educación de la población. En la Tabla 4 se resumen los aspectos más importantes a tener en cuenta de cada pilar de manejo, pudiéndose resumir en mantener higiene básica, el acceso a agua potable y el adecuado intercambio de información².

En cuanto a las medidas de protección específica, la vacuna contra el cólera reduce el número de individuos susceptibles, la infectividad de los *Vibrio* y la probabilidad de que un portador se convierta en sintomático⁴⁰. En el mercado se cuenta actualmente con dos tipos de vacunas anticoléricas: la *Sanchol* y la *Dukoral*. Ambas se administran por vía oral, se elaboran a partir de bacilos muertos y se consideran relativamente inocuas, por lo que se pueden aplicar incluso a pacientes inmunosuprimidos^{14,38}. La primera da una protección un poco más prolongada contra ambos serotipos, aunque solo en niños menores de cinco años; por su parte, la *Dukoral* posee en sus componentes además la subunidad B recombinada, por lo que reporta una mayor efectividad en todos los grupos etarios, pero solo es eficaz contra el serotipo O1¹⁴.

En un estudio realizado durante un brote de cólera en 2012 en la ciudad de Bissau, capital de Guinea Bissau, se reportó una eficacia del 75% de las vacunas, con un control importante de los casos y disminución de las muertes reportadas, respecto a lo esperado¹⁹. En general, se estima que la vacuna del cólera posee una efectividad entre el 66 al 86% y se indica para la población a riesgo durante una epidemia, con una toma inmediata y un refuerzo a los 10 días. Adicional a ello, un estudio realizado mediante la aplicación de modelos matemáticos en la epidemia de Haití, propone que una vacunación masiva al 46% de la población del país sería suficiente para detener la transmisión de la enfermedad y el control efectivo de la epidemia⁽²⁷⁾.

Tabla 4. Medidas de acción comunitarias durante un brote de cólera

Agua limpia	Disposición de residuos	Manipulación de alimentos	Educación de la población
Lo ideal es importar agua ya procesada y purificada, apta para el consumo humano	Establecer áreas de deposición lejos de zonas y reservas acuíferas	Lavado minucioso con agua limpia, refrigeración y adecuado almacenamiento, en particular si se consumen las cáscaras	Lavado de manos y prácticas de higiene
El agua no purificada debe hervirse al menos por 10 minutos hasta su punto de ebullición o sino debe clorarse	Mantener las letrinas libres y a prueba de moscas	Cocción a más de 60°C antes del consumo	Detección temprana de casos, criterios de consulta y uso de las SRO
Toda agua para uso humano (consumo, higiene, alimentos) debe estar limpia y permanecer en recipientes tapados	Garantizar medios seguros para la eliminación de aguas residuales	Limitar a sitios autorizados las zonas de pesca y ventas de mariscos	Exclusión de los portadores lejos de los alimentos y los enfermos, aislamiento de los casos sintomáticos y medidas prácticas de desinfección
		Fomentar la lactancia materna y el consumo de leche pasteurizada o con tratamiento térmico adecuado	

Fuente: adaptado del Protocolo Colombiano de Vigilancia y Control del Cólera del 2011²

Por desgracia, la inmunidad conferida por las vacunas es de corto plazo (entre cuatro y seis meses¹⁴) y solo se habrían probado en dos situaciones reales previas: durante el brote de Micronesia en el 2000 y el de Vietnam en el 2008. La corta duración de la protección, la relativa novedad del compuesto, la posibilidad de reacciones adversas y la poca evidencia científica, conllevan a una producción limitada de la vacuna con escasa disponibilidad mundial, por lo que no pudo ser aplicada ni estudiada durante grandes epidemias; es por esto que no se considera a la vacunación como una medida de primera línea, sino como una de apoyo que pudiera ser aplicada en ciertas poblaciones^{14,10,39,19}.

CONCLUSIONES

El cólera es una de las enfermedades más antiguas que ha ocasionado pandemias en la humanidad. Al mirar con detenimiento los datos de cada uno de estos eventos, cada pandemia ha sido peor que la anterior y la historia nos revela cómo la difusión entre fronteras se va acelerando conforme la tecnología, el transporte y las guerras van avanzando. Solo en

los últimos 200 años se han descrito al menos siete pandemias, la última de ellas en la década de los 90 del siglo pasado. A la primera pandemia le tomó cinco años cruzar el continente asiático, a la segunda le tomó tres y la tercera solo tardó uno en cruzar el atlántico. En los albores del tercer milenio, se han presentado epidemias en Asia, África y América, extendiéndose de un país a otro en cuestión de días.

Sin embargo, es evidente que el mundo prácticamente nunca ha estado libre de cólera, al menos desde que comenzaron los registros. De ahí la necesidad de estar siempre alerta, porque es una enfermedad que no se debe subestimar. Posee una alta letalidad y se disemina muy rápidamente con el flujo de viajeros de un continente a otro. En consonancia con este planteamiento, no en vano los organismos globales como la ONU, la OMS y la OPS, consideran al cólera como uno de los tres eventos de notificación inmediata y de reporte internacional.

Esta situación sucede especialmente en comunidades vulnerables o que han sido afectadas por una emergencia sanitaria posterior a desastres

naturales, como es el caso de Haití, o de un desastre antrópico, como los refugiados de la guerra. La presencia de casos en El Caribe y México, hacen temer por la proximidad de una nueva pandemia al territorio colombiano; sobre todo cuando la OMS ha sido enfática en afirmar que los casos reportados corresponden sólo al 5 o 10% de la incidencia real en la población.

Es necesario que Haití y el mundo unan esfuerzos para contener la que parece ser la nueva pandemia, una que promete ser más letal que sus predecesoras y con una capacidad de transmisión sin precedentes, ayudada por la globalización y el libre tránsito de viajeros. La esperanza está en el conocimiento, porque los avances de investigación indican que el cólera es una enfermedad de fácil prevención y control, siempre y cuando se tenga un adecuado sistema de vigilancia e información para la acción, además de la infraestructura básica de sanidad y una población con cultura de higiene y educación.

Los avances de la ciencia han sido útiles para monitorear las epidemias, elaborar y probar vacunas, disminuir las tasas de letalidad del 70% a menos del 1%, si recibe manejo adecuado y oportuno. Pero el temor a nuevos brotes y epidemias sigue estando latente, por lo cual es necesario estar preparados y desde los escenarios académicos y de Salud Pública, es un imperativo ético el hecho de actualizar los conocimientos y estar preparados para prevenir y controlar los futuros embates de la enfermedad.

Finalmente y si los mecanismos de prevención fallan, conviene preguntarse: ¿está el mundo preparado para enfrentar al cólera o volveremos al silencio que hizo que nos tomara por sorpresa la séptima pandemia?

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Instituto Nacional de Salud. Lineamientos de vigilancia y control en Salud Pública 2013 [Internet]. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/Lineamientos%20y%20Documentos/Lineamientos%202013.pdf>.
- Grupo de Enfermedades Transmisibles. Equipo de Enfermedades Transmisibles por alimentos. Protocolo de vigilancia en salud pública Cólera [Internet]. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/sivigila/Protocolos%20SIVIGILA/PRO%20Colera.pdf>.
- Castillo-Salgado C, Mujica OJ, Loyola E, Canela J. Investigación epidemiológica de campo: aplicación al estudio de brotes. In: Pacheco L, editor. Módulo de Principios de Epidemiología para el Control de Enfermedades (MOPECE). Segunda ed. Washington D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2011. p. 1-96.
- Instituto Nacional de Salud. Protocolo toma y análisis de muestras de agua para determinación de *Vibrio cholerae* [Internet]. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/temas-de-interes/SiteAssets/Paginas/colera/Anexo%20a%20protocolo%20Colera%20toma%20muestras%20aguas.pdf>.
- Kanungo S, Sah BK, Lopez AL, Sung JS, Paisley AM, Sur D, et al. Cholera in India: an analysis of reports, 1997-2006. *Bull World Health Organ.* 2010;88(3):185-91.
- Rosewell A, Addy B, Komnapi L, Makanda F, Ropa B, Posanai E, et al. Cholera risk factors, Papua New Guinea, 2010. *BMC infect dis.* 2012;12(1):287.
- Dick MH, Guillerm M, Moussy F, Chaignat C-L. Review of two decades of cholera diagnostics - How far have we really come?. *Plos Negl Trop Dis.* 2012;6(10):e1845.
- Buitrago N, Gonzalez M. Situación actual del cólera. Instituto Nacional de Salud. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/temas-de-interes/SiteAssets/Paginas/colera/Situaci%C3%B3n actual colera.pdf>.
- Organización Mundial de la Salud. Actualización Epidemiológica: Cólera. Octubre 19 de 2013. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=23407&Itemid=1.
- González LM, Casanova M de la C, Pérez J. Cólera: historia y actualidad. *Rev Ciencias Médicas.* 2011;15(4):280-94.
- Piarroux R, Barraix R, Faucher B, Haus R, Piarroux M, Gaudart J, et al. Understanding the cholera epidemic, Haiti. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(7):1161-8.
- Kanungo S, Sur D, Ali M, You YA, Pal D, Manna B, et al. Clinical, epidemiological, and spatial characteristics of *Vibrio parahaemolyticus* diarrhea and cholera in the urban slums of Kolkata, India. *BMC Public Health;* 2012;12(1):830.
- Tovar V, Bustamante P. Historia del cólera en el mundo y Mexico. *Cienc Ergo Sum.* 2000;7(2):178-84.
- Organización Mundial de la Salud. Cólera: nota descriptiva No. 107. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs107/es/#.UmKTkjsQvc.email> [Internet]
- Quevedo E. Los tiempos del cólera: orígenes e llegada de la peste a Colombia. *Revista Credencial Historia.* 1992;29:1-4. Disponible en: <http://www.banrepcultural.org/blaavirtual/revistas/credencial/mayo1992/mayo2.htm>
- Bahamonde C, Stuardo V. La epidemia de cólera en América Latina: reemergencia y morbimortalidad. *Rev Panam Salud Pública.* 2013;33(1):40-6.
- Ortega M, Parra E. Detectan primer caso de cólera en Colombia. *El Tiempo.* 1991 12 de Marzo;1-5. Disponible en: <http://www.eltiempo.com/archivo/documento/MAM-40204>
- Ministerio de Salud y de la Protección Social de Colombia. CNE - Centro Nacional de Enlace [Internet]. 2014. p. 2014. Available from: <http://www.minsalud.gov.co/salud/Paginas/CNE-CentroNacionaldeEnlace.aspx>.
- Azman AS, Luquero FJ, Rodrigues A, Palma PP, Grais RF, Banga CN, et al. Urban cholera transmission hotspots and their implications for reactive vaccination: evidence from Bissau city, Guinea Bissau. *PLoS Negl Trop Dis.* [citado 2013 Oct 22] 2012;6(11):e1901. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3493445&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Ali M, Lopez AL, You YA, Kim YE, Sah B, Maskery B, et al. The global burden of cholera. *Bull World Heal Organ.* 2012;90(3):209-18A.
- Philippe R. Cholera across the world. *Le monde diplomatique.* 2010. Disponible en: <http://mondediplo.com/maps/cholera>
- Programa Nacional de Vigilancia y Control del Cólera. Situación epidemiológica de cólera y enfermedades transmitidas por alimentos (VETA). Documentos de investigaciones. 2011. p. 75-80.
- Organización Panamericana de la Salud. Recomendaciones para el manejo clínico de cólera. 2010 p. 1-8.
- Central Intelligence Agency. The World Factbook. Washington D.C.; 2013. Available from: <https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/geos/ha.html>
- Banco Mundial. Haití. América Latina y el Caribe. 2013. p. 2012. Disponible en: <http://datos.bancomundial.org/pais/haiti>
- Organización Mundial de la Salud. Objetivos del Milenio. Organización Mundial de la Salud. 2013. Disponible en: http://www.who.int/maternal_child_adolescent/topics/maternal/mdg/es/
- Mukandavire Z, Smith DL, Morris JG. Cholera in Haiti: reproductive numbers and vaccination coverage estimates. *Sci*

- Rep. 2013;3(997):1-8.
28. Chin C, Sorenson J, Harris JB, Robins WP, Charles RC, Jean-charles RR, et al. The origin of the haitian cholera outbreak strain. *N Engl J Med.* 2011;364(1):33-42.
 29. Organización Mundial de la Salud. Actualización Epidemiológica: Colera. Diciembre 05 de 2013. p. 1-4. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=9199&Itemid=40266&lang=es
 30. Organización Mundial de la Salud. Actualización Epidemiológica: Colera. Noviembre 21 de 2013. p. 1-4.
 31. Organización Mundial de la Salud. Cólera en África Central. 2014 [citado 2014 Junio 2]. Disponible en: http://www.who.int/csr/don/2010_10_08/es/
 32. Organización de las Naciones Unidas. El brote de cólera ya alcanzó 22 muertes en Sudán del Sur. 2014 [citado 2014 Junio 2]. Disponible en: http://www.un.org/spanish/News/story.asp?NewsID=29591#_U4yVxv15MXs
 33. Toll from cholera outbreak in South Sudan reaches 27. *Business Standard.* 2014 Mayo 30. Disponible en: http://www.business-standard.com/article/news-ians/toll-from-cholera-outbreak-in-south-sudan-reaches-27-un-114060100027_1.html.
 34. World Health Organization. Who reports 2 cholera deaths in cameroon [Internet]. *World Bulletin.* 2014 [citado 2014 Mayo 28]. Disponible en: <http://www.worldbulletin.net/news/137602/who-reports-2-cholera-deaths-in-cameroon>
 35. Diario de Cuba. El cólera vuelve a golpear a Güines. *Boletín Diario de Interés Sanitario no 72* [Internet]. 2014 [citado 2014 Marzo 12]. Disponible en: http://www.diariodecuba.com/cuba/1394650036_7586.html. [Internet]
 36. Notiamerica. Haití estancada en la lucha contra la epidemia de cólera [Internet]. Madrid: Noti-america.com. 2014 [citado 2014 Abril 2]. Disponible en: <http://www.notimerica.com/sociedad/noticia-haiti-haiti-estancada-lucha-contra-epidemia-colera-20140402112700.html>
 37. Organización Mundial de la Salud. Cólera. Nota descriptiva no 107 [Internet]. 2014 [citado 2014 Abril 3]. disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs107/es/>
 38. Harris JB, LaRocque RC, Quiadri F, Ryan ET, Calderwood SB. Cholera. *Lancet.* 2012;379(9835):2466-76.
 39. You YA, Ali M, Kanungo S, Sah B, Manna B, Puri M, et al. Risk map of cholera infection for vaccine deployment: the eastern Kolkata case. *PLoS One.* 2013; 8(8)
 40. Grad YH, Miller JC, Lipstich M. Cholera Modeling: Challenges to Quantitative Analysis and Predicting the Impact of Interventions. *Epidemiology.* 2012;23(4):523-30.
 41. Montaña LAM. Instructivo en el diagnóstico bacteriológico de *Vibrio cholerae* pandémico para los laboratorios de salud pública departamentales y distritales [Internet]. Bogotá D.C.; 2010 [citado 2014 mayo 16]. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/temas-de-interes/SiteAssets/Paginas/colera/Instructivo diagnostico Colera.pdf>
 42. Root ED, Rodd J, Yunus M, Emch M. The role of socioeconomic status in longitudinal trends of cholera in Matlab. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(1)
 43. Fica A. Manejo ambulatorio del síndrome diarreico agudo en adultos. *Rev Chil Infect.* 2001;18(2):108-26.
 44. Organización Mundial de la Salud. Precauciones de control de infección en brotes de cólera. *Control de Infecciones.* 2010 Nov p. 1-2.
 45. Observatorio de Salud Pública de Santander. Indicadores básicos: situación de salud en Santander [Internet]. Observatorio de Salud Pública de Santander. Bucaramanga; 2012. [citado 2014 mayo25]. Disponible en: http://web.observatorio.co/Ind_basicos_2012.html
 46. Riverón Corteguera RL. Fisiopatología de la diarrea aguda. *Rev Cuba Pediatr.* 1999;71(2):86-115.
 47. Sweetser S. Evaluating the patient with diarrhea: a case-based approach. *Mayo Clin Proc.* Elsevier Inc.; 2012 Jun;87(6):596-602.
 48. Ramakrishna BS, Venkataraman S, Srinivasan P, Dash P, Young GP, Binder HJ. Amilase-resistant starch plus oral rehydration solution for cholera. *N Engl J Med.* 2000;342(5):308-13.
 49. Vera O. Normas y estrategias para el uso racional de antibióticos. *Rev Med La Paz.* 2012;18(1):73-81.
 50. Sáez MM, Rubio JAS. Guía práctica de utilización de antimicrobianos. *Pediatr Integr.* 2010;XIV(2):111-23.
 51. Cantón E, Fraile M, Gobernado M, Gómez MD, Gómez A, González C, et al. Antibióticos. Criterios de uso racional y guía práctica terapéutica. Biblioteca básica [Internet]. Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria; 2012 [citado 2014 mayo 20]. Disponible en: <http://www.sepeap.org/archivos/libros/antibioticos/6.pdf>.