

EL CÓLERA

David Vásquez Awad¹, Luis María Murillo², Antonio Iglesias Gamarra³

“El cólera se le convirtió en una obsesión. No sabía de él mucho más de lo aprendido de rutina en algún curso marginal, y le había parecido inverosímil que sólo treinta años antes hubiera causado en Francia, inclusive en París, más de ciento cuarenta mil muertos”.
(Gabriel García Márquez, *El amor en los tiempos del cólera*)

Resumen

Durante los últimos 200 años, se han generado siete pandemias de cólera y su origen se indica hacia 1817. Desde entonces, se han documentado incontables brotes, como el de 1991-1994 en América del Sur y, más recientemente, el de 2016-2020 en Yemen. Aunque ya están bien reconocidos los mecanismos asociados a la propagación del cólera, por el momento, escapa a la comprensión por qué los brotes ocurren en algunos escenarios, mientras en otros paralelos no. La falta de tratamiento de las heces humanas y del agua potable, facilita enormemente su propagación. Se ha encontrado que los cuerpos de agua sirven como reservorio, y los mariscos permiten la expansión de la enfermedad. Entre 1816 y 1923, las primeras seis pandemias de cólera ocurrieron, consecutiva y continuamente, a lo largo del tiempo. El aumento del comercio, la migración y la peregrinación, promovieron su transmisión. Al final de este período (particularmente entre 1879-1883), se desarrollaron importantes avances científicos hacia el tratamiento del cólera: la primera inmunización por Pasteur, el avance de la primera vacuna y la identificación de la bacteria *Vibrio cholerae* por Filippo Pacini y Robert Koch. Las epidemias ocurrieron después de diversas guerras, disturbios civiles o desastres naturales, cuando el suministro de agua y alimentos se contaminó con el patógeno, y también, debido a las condiciones de vida abarrotadas y por el saneamiento deficiente. Se estima que las muertes en la India entre 1817 y 1860, durante las tres primeras pandemias del siglo XIX, superaron las 15 millones de personas. Otros 23 millones murieron entre 1865 y 1917, durante las siguientes tres pandemias. La séptima pandemia se originó en 1961, en Indonesia, y estuvo marcada por la aparición de una nueva cepa, apodada “El Tor”, que aún persiste en algunos países en desarrollo. Aquí, abordamos una revisión completa de la historia del cólera, desde una perspectiva global hasta la representación de la infección en el entorno regional y local.

Palabras clave: brote; epidemias; cólera; *Vibrio cholerae*; vacuna; cultura popular.

1 Médico ginecólogo y epidemiólogo. Miembro de Número y Secretario general, Academia Nacional de Medicina. Bogotá, Colombia.
2 Médico ginecólogo. Miembro Correspondiente Academia Nacional de Medicina. Bogotá, Colombia.
3 Médico reumatólogo. Miembro de Número, Academia Nacional de Medicina. Bogotá, Colombia.

CHOLERA

Abstract

Seven cholera pandemics have occurred in the past 200 years, with the first pandemic originating in India in 1817. Additionally, there have been many documented cholera outbreaks, such as a 1991–1994 outbreak in South America and, more recently, the 2016–20 Yemen cholera outbreak. Although much is known about the mechanisms behind the spread of cholera, this has not led to a full understanding of what makes cholera outbreaks happen in some places and not others. Lack of treatment of human feces and lack of treatment of drinking water greatly facilitate its spread. Bodies of water have been found to serve as a reservoir, and seafood shipped long distances can spread the disease. Between 1816 and 1923, the first six cholera pandemics occurred consecutively and continuously over time. Increased commerce, migration, and pilgrimage are credited for its transmission. Late in this period (particularly 1879–1883), major scientific breakthroughs towards the treatment of cholera develop: the first immunization by Pasteur, the development of the first cholera vaccine, and the identification of the bacterium *Vibrio cholerae* by Filippo Pacini and Robert Koch. Epidemics occurred after wars, civil unrest, or natural disasters, when water and food supplies become contaminated with the pathogen, and also due to crowded living conditions and poor sanitation. Deaths in India between 1817 and 1860, in the first three pandemics of the nineteenth century, are estimated to have exceeded 15 million people. Another 23 million died between 1865 and 1917, during the next three pandemics. The seventh pandemic originated in 1961 in Indonesia and is marked by the emergence of a new strain, nicknamed “El Tor”, which still persists in some developing countries. Here, we present a complete review of the history of Cholera, from a global perspective to the representation of the infection in the regional and local environment.

Keywords: *outbreak; epidemics; cholera; Vibrio cholera; vaccine; popular culture.*

Introducción

El cólera es una enfermedad infecto-contagiosa caracterizada por diarrea profusa, masiva, aguda y deshidratante, con deposiciones semejantes al agua de arroz y depleción rápida de líquidos y electrolitos intra y extracelulares; es causada por la presencia del *Vibrio cholerae* en el intestino delgado y tiene tendencia a ser epidémica (1). Las manifestaciones clínicas, son debidas a una enterotoxina proteica excretada por la célula

bacteriana. La severidad de la enfermedad varía ampliamente. En su forma más severa, *cholera gravis*, el paciente puede perder hasta 1 litro de heces diarreicas por hora. Si el volumen perdido no es repuesto, el cuadro puede progresar en 6 a 8 horas a colapso circulatorio y shock; éste puede generar falla renal aguda. La acidosis severa resultante de la pérdida de bicarbonato por la diarrea, exacerba el shock y la falla renal, pudiendo ocasionar la muerte de forma rápida (2).

El género *Vibrio* es uno de los cuatro géneros que conforman la familia *Vibrionaceae*, sus miembros son habitantes naturales de las aguas y el ambiente marino. El *Vibrio cholerae* es una bacteria Gram negativa, en forma de bacilo, aerobia o anaerobia facultativa, fermentador de glucosa, oxidasa positiva y portador de un flagelo que incrementa su movilidad. Las cepas de *Vibrio cholerae* que producen enterotoxina, causan el cólera epidémico; las que no la producen se designan cepas no epidémicas, aunque pueden causar diarrea. Dos serogrupos del *Vibrio cholerae*, O1 (al cual pertenece el biotipo El Tor) y el O139, tienen potencial epidémico y son responsables del cólera endémico. La bacteria tiene dos reservorios conocidos: los humanos (que pueden ser portadores asintomáticos) y las aguas (dulces o marinas). Los seres humanos se infectan a través de aguas contaminadas, usadas para beber o preparar alimentos, y (cuando son asintomáticos) pueden expulsar la bacteria por las heces por una a dos semanas (3).

La enfermedad se adquiere por vía fecal-oral, pues una persona se puede enfermar al beber agua contaminada o al ingerir alimentos mal lavados o mal procesados que contengan la bacteria. La fuente de contaminación más importante son las heces de las personas infectadas que tienen contacto con el agua potable, de ríos o mares. El cólera es común en países pobres, donde no se dan las condiciones sanitarias adecuadas para la población, ni un buen tratamiento de las aguas.

A lo largo de la historia, el cólera ha acompañado y devastado segmentos importantes de la población en todo el planeta y, por ello, su comportamiento epidemiológico y clínico ha sido objeto de numerosos estudios y publicaciones. Se calcula que el cólera es endémico en más de 50 países, además afecta a 3-5 millones de personas por año, y es causante de más de 100.000 muertes (4).

Historia

Para efectos de este texto, se dividirá la historia de la enfermedad en dos secciones: la primera sección, irá

desde la antigüedad hasta 1923 (final de la sexta pandemia); la segunda, irá desde 1923 hasta la actualidad.

Primera sección

El término *cholerae morbus* (del latín *chole*: bilis y el griego *morbus*: enfermedad), atribuido a Hipócrates y Galeno, data de la “Medicina humoral” y, al parecer, describía un cuadro gastrointestinal que no puede asegurarse que correspondía al cólera.

En cuanto a las plagas, la más devastadora que asoló el mundo griego fue la peste de Atenas, que se propagó en el año 428 a.C., y fue narrada por Tucídides en su obra “La guerra del Peloponeso”. Marco Aurelio fue víctima de la primera epidemia (peste Antonina, narrada en otro capítulo de esta obra), y en Roma, por esta causa, llegaron a morir en el siglo III d.C. cerca de 5.000 personas al día. Se cree que el fracaso de Justiniano en restaurar la unidad imperial en el Mediterráneo, se debió en parte, al efecto de la plaga, que disminuyó sus ejércitos. La epidemia que azotó a casi todo el continente europeo, la Peste Negra, ocurrió entre 1347 y 1350, y contribuyó a desencadenar o agravar la crisis económica y social que vivió Europa desde mediados del siglo XIV hasta fines de la centuria siguiente (6). Hay casi unanimidad, en cuanto a que el cólera tuvo su origen en la India, específicamente, en la región del delta del Ganges. Es sabido que los hindúes, desde tiempos muy antiguos, han considerado sagrada el agua del Ganges y, en sus orillas, se reúne una cifra incalculable de personas que afirman que el agua les purifica y lava sus pecados, lo que ha inducido a llevar hasta el río, incluso a enfermos y moribundos. Después, al morir, arrojan al río sagrado sus cenizas. Los peregrinos también beben esa agua contaminada por desagües sin filtrar y se la llevan a casa en botellas. Así, se transmite la enfermedad hasta los lugares más apartados.

Exploradores europeos (portugueses, holandeses, franceses y británicos) describieron, entre 1503 y 1817, epidemias que hubieran podido corresponder, al menos

algunas, a cólera (7,8); vale la pena anotar que algunos síntomas (vómitos, diarrea) son comunes a muchas enfermedades.

La palabra cólera, fue conocida en el idioma inglés (*cholera*) desde principios del siglo XVII, cuando Philemon Holland (1601) describió una enfermedad que “purgaba incesantemente por arriba y por abajo” (9,10). Sir William Wilde, en sus “*Tables of Death*” contenidas en el censo de Irlanda de 1841, observó que el *cholera morbus* “ha sido nativo en Irlanda en el siglo XVIII, pero su ocurrencia fue insignificante, comparada con la “temida visita” de cólera asiática de 1832-1833” (Primera pandemia). Ahora bien, dichos episodios de *cholera morbus* también conocido como cólera europeo, inglés, irlandés, de verano o bilioso, fue probablemente gastroenteritis, que ocurrían con frecuencia en verano e, inclusive, producían epidemias (10,11).

Primera pandemia (1817-1823)

En el año 1817, posterior a una época de torrenciales lluvias, estalló una grave epidemia -de lo que ya se identificó por su cuadro clínico como cólera- en Bengala, que produjo en la primera semana, más de 20.000 muertos. Al alcanzar la populosa ciudad de Calcuta por el río Ganges, se diseminó por toda la India y rápidamente se extendió a Nepal y el sureste asiático (Borneo, Sumatra e Indochina) y además, se propagó en 1821 y 1822 a China y Japón, con lo que alcanzó el Medio Oriente (Siria) y el suroeste de lo que hoy es Rusia. El invierno de 1823-1824, fue particularmente severo, y eso contribuyó a que la pandemia decayera y cesara la transmisión de la enfermedad en ese año. Esa pandemia fue denominada en su época como “Cólera asiática” y, en la actualidad, se reconoce como la primera pandemia (8,12).

Segunda pandemia (1829-1851)

La segunda pandemia, entre 1826 y 1851 comenzó también en India; rápida y agresivamente se extendió

por Asia, Europa y África (5). En 1832, llegó a las costas americanas procedente del Viejo Mundo en barcos que llegaban a Canadá y penetró así, al interior de ese país; simultáneamente, apareció en Estados Unidos (13,14). En ese mismo año, se evidenció en toda América del Norte, América Central (Cuba, México, Guatemala, Nicaragua, Panamá, Jamaica) y América del Sur (Colombia, Guyana, Brasil y Uruguay) (15). A nuestro país ingresó en enero de 1849 por el puerto de Colón, en Panamá, según el doctor Domingo Arosemena, testigo de excepción, quien atendió el primer caso en la ciudad de Panamá que, a la sazón, hacía parte de la Nueva Granada (16).

Una excelente descripción de la afectación de esta segunda pandemia (de manera especial porque en la primera parte, se presenta y describe nuestro país, específicamente Cartagena) la encontramos expresada así: “en América, el primer brote de cólera se detectó en Cartagena de Indias. Unos pescadores estaban mar adentro y amanecieron muertos, lo que supuestamente desató la epidemia. Más tarde, se daría el diagnóstico médico: “cólera morbo”. La peste se diseminó por toda la ciudad y los fallecimientos masivos obligaron a las autoridades a cavar una fosa común. En la desesperación, cada cierto tiempo, se disparaban cañonazos para supuestamente purificar el aire con el humo de la pólvora. Se dice que en Cartagena, aproximadamente la tercera parte de la población murió. Producto del desconocimiento y la histeria reinante, se manejó muy mal la enfermedad” (5). Don Salvador Camacho Roldán, lo describe así: “murió una cuarta parte de la población por esta causa: de sus diez mil habitantes de entonces, fallecieron dos mil cuatrocientos afectados por el cólera morbo” (16). Cuando el cólera asiático invadió Europa en 1830, se llegó a proponer la teoría de que el corazón se comprimía por una fuerza centrípeta y que se debía disminuir su esfuerzo mediante la sangría, así, a las víctimas del cólera, se sumaron los enfermos que morían desangrados. Para evitar en lo posible el contagio, se crearon cuadrillas en los pueblos, que recorrían las calles para recoger los cadáve-

res, pero las familias intentaban ocultar durante días los fallecimientos, ante el temor de que enterrasen a alguien sin estar muerto” (5).

Es importante anotar que para entonces, no se conocía con certeza la causa ni el modo de transmisión de esta enfermedad, y ello dio lugar a especulaciones, a menudo pseudocientíficas. Una corriente, los “*contagionistas*”, sostenía que el cólera se adquiría por el contacto con el enfermo o con sus vestidos y pertenencias. Es así como abogaban por medidas sanitarias drásticas, como cuarentenas de buques, encierro de los enfermos en lazaretos, y la quema de sus ropas y enseres. Otra corriente postulaba la teoría “miasmática”, la que creía que ciertas condiciones atmosféricas, en especial los vientos, transmitían de un lugar a otro los “miasmas”, esto es, vapores tóxicos emitidos por materia en descomposición, que “transportaban” el cólera de un lugar a otro (5,17). Este concepto “miasmático” prevalecía desde el siglo XIV, con la idea de que las basuras, los materiales putrefactos y los desechos, producían “miasmas” que el viento llevaba de un lugar a otro, propagando la enfermedad.

Tercera pandemia (1852-1859)

Esta pandemia también tuvo su origen en India y afectó Asia, África, Estados Unidos, México y las islas del Caribe. En 1854, entró a Suramérica por Venezuela y alcanzó Brasil. En esta pandemia, descollaron dos figuras que aportaron, en gran medida, al conocimiento y control de la enfermedad: John Snow y Filippo Pacini.

John Snow, nació en York el 15 de marzo de 1813 y murió en Londres el 16 de junio de 1858. En 1844, obtuvo su grado de Doctor en Medicina por la Universidad de Londres y estableció su consulta de médico general y obstetra en la zona londinense de Soho, en donde se presentó un grave brote de cólera en 1854 (18). Snow observó que la mayoría de las muertes

se localizaban en el vecindario de la bomba de agua de Broad Street, contaminada por materia fecal. Por insistencia de Snow ante las autoridades sanitarias, éstas quitaron el manubrio de la bomba y, tanto los casos como las muertes, disminuyeron drásticamente. Snow escribe textualmente: “a raíz de esta epidemia, debemos concluir que la cantidad de materia mórbida necesaria para producir el cólera es inconcebiblemente pequeña...” (19). Snow es considerado el padre de la Epidemiología, ya que introdujo el concepto de “tasa”, al observar que el riesgo de enfermar se da en función de una relación entre el número de afectados y el número de expuestos, y además, desarrolló la idea del factor de riesgo, que es la base del pensamiento epidemiológico moderno. La tasa es un concepto de probabilidad estadística y es la base del raciocinio epidemiológico (18).

Filippo Pacini, nació en Pistoia el 25 de mayo de 1812 y estudió Medicina en la entonces afamada *Scuola Medica Pistoiese*. Desde 1847 hasta su muerte, fue profesor de Anatomía en la universidad de Florencia (20). El 10 de diciembre de 1854, Pacini leyó en una sesión de la *Società Medico-Fisica di Firenze*, su memoria *Observazioni microscopiche e deduzioni patologiche sul cholera asiatico*. Sus conclusiones fueron: que la causa del cólera son los vibriones, que encontró en grandísima cantidad en el líquido intestinal de tres de los cuatro casos de fallecidos de cólera, cuyas muestras de sangre, vómitos, líquido intestinal, deyecciones y fragmentos de tejido del estómago, intestino delgado e intestino grueso, estudió con el microscopio; que “la primera y principal condición patológica del cólera”, es el desprendimiento parcial del epitelio superficial del intestino delgado; que el cólera es una enfermedad contagiosa, que se trasmite de individuo a individuo, de país a país y que viaja “por todo el mundo” (20,21). Fascinante resulta que, varias décadas antes del descubrimiento del Vibrio por Roberto Koch, Pacini ya había observado e identificado las bacterias, y reparado en el daño que causaban sobre la mucosa intestinal. No fue valorado

tal aporte en su época. Al parecer, era un ser humano especial: “Filippo era persona pía y caritativa” (20,22). “Nunca se casó, y se hizo cargo constantemente de dos hermanas gravemente enfermas”. “Gastó todo su dinero asistiendo a sus hermanas y sosteniendo sus propios estudios. Falleció muy pobre el 9 de julio de 1883” (20,23).

Cuarta pandemia (1863-1879)

Se originó también en India. Se extendió hasta Europa, Asia y América, en particular, las islas del Caribe, México, Cuba, Chile y Paraguay. En 1873 y 1874, afectó el sur del continente y Estados Unidos. En 1867, esta pandemia fue especialmente cruel con los ejércitos que libraban la guerra de Paraguay contra la triple alianza (Argentina, Brasil y Uruguay), y contribuyó a los 200.000 muertos, que produjo esta conflagración en el bando paraguayo. En 1871, la fiebre amarilla también afectó los ejércitos participantes en esa guerra.

Quinta pandemia (1881-1896)

Originada en India, es de las más trascendentales en la historia de la enfermedad porque se identificó por vez primera el germen causal, *Vibrio cholerae* O1 clásico, por parte de Robert Koch. Se extendió por Europa, Asia, África y América (Estados Unidos, Argentina, Brasil, Chile y Uruguay). En Europa, permaneció prácticamente confinada a Francia, Italia y España. Entre 1892 y 1894, produjo la cuantiosa suma de 800.000 muertes (5).

Robert Heinrich Hermann Koch nació en Clausthal, Reino de Hannover, el 11 de diciembre de 1843-Baden-Baden y murió en el Gran Ducado de Baden, Imperio alemán, el 27 de mayo de 1910. Estudió Medicina en la Universidad de Göttingen. Desde sus inicios, mostró interés por la Bacteriología y, por ello, trabajó en el carbunco y en la introducción de las cajas de Agar y de Petri (24). En 1881, promovió la esterilización de los

instrumentos quirúrgicos mediante el calor. Descubrió el germen *Mycobacterium tuberculosis* en 1882, lo que le dio fama mundial, ya que dicha enfermedad ocasionaba una de cada siete muertes en Europa. En 1883, trabajando en Egipto, descubrió el germen causante del cólera en el agua de una laguna contaminada en Egipto; le denominó “Kommabacillus”; fue hasta 1965 que la bacteria recibió el nombre de *Vibrio cholerae*. En 1891, se convirtió en Profesor Honorario de la Facultad de Medicina y director del Instituto Prusiano de Enfermedades Infecciosas (renombrado como Instituto Robert Koch en su honor). Recibió el premio Nobel de Medicina en 1905. De gran importancia son los postulados de Koch, que afirman que para establecer que un organismo sea la causa de una enfermedad, éste debe:

- Estar presente en todos los casos en los que se examine la enfermedad, y ausente en organismos sanos.
- Poder ser preparado y mantenido en un cultivo puro.
- Tener la capacidad de producir la infección original, después de varias generaciones en un cultivo.
- Poder inocularse en animales y ser cultivado de nuevo.

Adicionalmente, formó una brillante generación de investigadores que descubrieron los organismos responsables de la difteria, el tifus, la neumonía, la gonorrea, la meningitis cerebroespinal, la lepra, la peste pulmonar, el tétanos y la sífilis, entre otros, usando sus métodos (25).

La quinta pandemia provocó en Rusia 800.000 muertes en 1892 (26). Alcanzó Nueva York, a través de un barco italiano, e incluso llegó al sur del continente donde ocasionó una alta mortalidad, especialmente en Chile.

Sexta pandemia (1889-1923)

La sexta pandemia comenzó en el subcontinente Indio y se extendió por África, Asia Menor y Europa. Esta

pandemia no llegó a América. Durante la primera guerra mundial, entre los meses de julio a septiembre de 1915, el ejército austro-húngaro registró 26.000 casos, con 15.000 muertes (5). En los años de la primera guerra mundial (1914-1918), el movimiento de tropas favoreció la diseminación de la enfermedad. Importante en esta pandemia fue el hallazgo hecho por Gotschild, del *Vibrio cholerae* O1, El Tor, en Sinaí, Egipto, en 1905. Al inicio, fue considerado no patógeno hasta que atacó después en Islas Célebes, con carácter epidémico, y se volvió preponderante desde entonces (5). La cuarta, quinta y sexta pandemias no llegaron a Colombia.

Segunda sección

Treinta y ocho años vivió el mundo libre de las pandemias del cólera. Terminada la sexta, en 1923, por casi cuatro décadas desaparecieron los grandes brotes, no así las condiciones que a la enfermedad le son propicias. Por variadas circunstancias, la pobreza y las deficiencias sanitarias persisten o se exacerban, haciendo del cólera un peligro latente. Pensemos que alrededor de 1.800 millones de personas en el mundo viven expuestas a la infección, por agua contaminada con heces (27).

La Organización Mundial de la Salud (OMS), ha estimado que el cólera es padecido por 1,3 a 4 millones de personas al año, y causa en ese mismo lapso, entre 21.000 y 143.000 muertes (28). Las notificaciones, que debieran ser la fuente más creíble, adolecen de un notable subregistro. Grande es la discrepancia entre las estimaciones y las notificaciones. En su *Weekly epidemiological record* (No. 48 del 2018), la OMS señala: “En 2015, un total de 172.454 casos de cólera y 1.304 muertes fueron reportados a la OMS por 42 países. [...] Sin embargo, por varias razones, los números informados representan solo una fracción de los casos que ocurren. El subregistro puede deberse a la falta de instalaciones de diagnóstico, a la vigilancia y notificación inadecuadas de la enfermedad, y al temor del impacto

económico en el comercio y el turismo, si se informa el cólera”.

La séptima pandemia, una pandemia larga que rebasó el medio siglo y aún continúa (29), comenzó en Asia, en la isla Célebes (Indonesia), en 1961 (28,36) y, 10 años después, llegó a África y Europa (28,26) y, en 1991, a América (28). Entre sus brotes más grandes se cuentan los del Congo, Haití, Yemen y Zimbabue (30).

Primer período

De Célebes, el cólera pasó a la India y se propagó por el Medio Oriente (26); llegó a Corea, China, Taiwán y Filipinas en 1963; a Pakistán, Afganistán, Irán, Rusia e Irak en 1966 (31); y por vía aérea llegó a África, en 1970, -donde afectó particularmente a Nigeria- y a Europa, donde sufrió una propagación lenta y extensa (26). Italia fue particularmente golpeada en 1973 (26,31). En la siguiente década los casos disminuyeron, pero aumentaron los países (31). Comenzando el siguiente decenio, en enero de 1991, la pandemia llegó a América. Ese mismo año, se presentó una nueva ola en África, que se propagó por 21 países (31).

Segundo período

Los años 1991 y 1992 fueron los más críticos de la pandemia en el siglo pasado. En 1991, a la OMS le fueron notificados 322.000 casos, de los que el Perú aportó 55% (322.000) (31). Le siguieron Nigeria (59.478), Ecuador (46.320) y Nepal (30.648). A pesar del gran número de personas afectadas en el Perú, su mortalidad fue baja, 0,9%; en África, en cambio, ascendió a 9,1% (31).

En 1992 hubo mayor propagación y más casos: 461.783. De ellos, el 76,6% en América y la mayoría en el Perú; así también, 19,7% en África y 3,5% en Asia (31). En octubre de ese año, el brote estalló en la India, en diciembre en Bangladés y en junio de 1993

en Tailandia (31). Estos nuevos brotes hicieron pensar más en una nueva pandemia, la octava, que en una nueva ola de la que se presentaba desde 1961 (31), como lo sugirieron, entre otros, D. L. Swerdlow y A. Ries, en artículo de *Lancet* en 1993 (32).

A favor de la teoría obraba, más que las estadísticas de cólera del período 1991 a 1992, -que superaban en número de casos y países a las de 1961-1990 (31) y se explicaban por las guerras, desplazamientos, pobreza y deterioro de indicadores sociales y sanitarios (31)-, la aparición, en diciembre de 1992, en Bangladés, de una gran epidemia que en 3 meses informaba 107.297 casos y 1.473 fallecimientos, indistinguible del cólera y causada por un *V. cholerae* no O1, que no correspondía a ninguno de los 138 serogrupos hasta entonces conocidos (33). Se propuso para la cepa inesperada, con enterotoxina prácticamente idéntica a la del cólera y con potencialidad pandémica, un nuevo serogrupo: el Bengala, O139, (33). Con el tiempo, la idea de la octava pandemia desapareció, y la séptima se sigue prolongando hasta nuestros días.

La pandemia por regiones

Asia

El sur de Asia, ha padecido de forma particular la pandemia (27). Sin embargo, los informes de casos y brotes dejan mucho que desear (34), pues no dan idea de la magnitud de la pandemia y las cifras oficiales son muy inferiores a las reales. Para el informe de la OMS del 2015, Asia notificó 64.590 casos (38,5% de la carga mundial) (34). Afganistán, el país más afectado, aportaba el 90% de los infectados (34). Estimaciones más reales, calcularon que 29% -es decir, 377.000 a 1.160.000- de los casos anuales del mundo, se daban en el sudeste asiático (34). Tratando de dilucidar la real situación del cólera en Asia, Anna Lena López y más de una docena de colaboradores de varios países asiáticos, investigaron en diferentes fuentes, y en “*Cho-*

lera in selected countries in Asia” (*Vaccine* 2020; 38) dieron a conocer la situación entre el 2011 y 2016, en Bangladés, Camboya, Filipinas, India, Malasia, Nepal, Pakistán, Tailandia y Vietnam (34).

En Bangladesh, el Instituto de Epidemiología de Control e Investigación de Enfermedades, estimó 450.000 casos anuales de cólera hospitalizados y 4.500 muertes (34). Por ausencia de pruebas confirmatorias, en Camboya, la mayoría de los reportados fueron sospechosos y oscilaron anualmente entre 287.330 y 363.078 casos. El brote del 2009 y 2010 tuvo alta letalidad: 3% (34). En la India, el promedio anual de casos fue de 5.964 y 174 muertes (34). En Malasia, país libre de cólera endémico en la mayor parte de su territorio, tuvo un promedio de 264 casos anuales (34). En Nepal, donde el cólera sí es endémico, el promedio fue 3.883 sospechosos y 148 confirmados al año (34). Todos los grupos de edad fueron afectados (34). En Pakistán el promedio anual fue de 592 casos (34). En Filipinas, ese promedio fue de 760 (34). En la primera década del presente siglo, el cólera disminuyó en Tailandia, los brotes fueron más costeros y el promedio anual en el período referido (2011-2016) fue de 88 casos (34). En Vietnam, el cólera declinó desde 1991 y, aunque tuvo brotes del 2017 al 2010, no tuvo, al parecer, casos de cólera en el 2012.

África

El África subsahariana, sobre todo República Democrática del Congo, Kenia, Mozambique, Nigeria, Somalia y Tanzania, ha sido la región del continente con mayor número de casos (41,3%) y muertes (74,6%), explicables por la baja disponibilidad de agua potable y facilidades sanitarias (27).

Europa

En el Viejo Mundo, la séptima pandemia afectó principalmente a Europa Oriental y el sur de Europa (35).

Tomando en consideración el reporte de casos a la OMS de 15 países europeos, que incluye a la URSS, en el período 1981-1990, la mayor cantidad de casos la tuvieron Rumania, 270; Francia, 93; Reino Unido, 60; Unión Soviética, 49, y España, 31 (35). El mayor número se presentó en 1990, con 349 casos de los 541 de la década (35). Década en la que los casos europeos solo fueron 0,08% de los del mundo -648.659- (35). En 1990, hubo casos en la URSS meridional y se informaron, por primera vez, en el delta del Danubio, en Rumania (35).

Oceanía

En Oceanía se notificaron brotes de la enfermedad en Tuvalu y Chuuk (Estados Federados de Micronesia) en 1990 (35).

Latinoamérica

El cólera, que no había tocado a Latinoamérica en el siglo XX, llegó a la región en la última década de la centuria (36). Llegó a Chankay y Chimbote (Perú), en enero de 1991 (31,37,38); desde allí, se propagó a todos los países de Centro y Suramérica, en corto tiempo, a un ritmo de un país por mes (37). Fue la expresión en América de la séptima pandemia. En el Perú, tras los brotes de Chankay y Chimbote, la enfermedad se propagó rápidamente por la costa y el norte del país, en pocas semanas llegó a las regiones de la Sierra y la Selva (31). En el primer año hubo 322.562 casos y 120.000 hospitalizaciones (26); hasta 20.000 casos hubo por semana (26). Transmitida por pescadores, la enfermedad pasó del Perú a Ecuador en febrero, y de Ecuador a Colombia en marzo (26,31). A través del río Amazonas, en el mes de abril, arribó a Brasil (26), y ese mismo mes llegó a Chile (31). Le siguieron Bolivia, América Central y México, a mitad del año (26).

En el primer año de la pandemia, hubo en la región 396.536 casos, los que fueron disminuyendo paulati-

amente (26). Así, en 1992 descendieron a 358.174, en 1993 a 210.972, en 1994 a 127.187 y en 1995 a 75.690 (26). De esta manera, en 5 años de pandemia en Latinoamérica, los casos se aproximaban a 1.200.000, con morbilidad mayor que la de Asia y África (26). Desde el quinquenio siguiente, las cifras fueron inferiores a los 25.000 casos -salvo un pico de 57.312 en 1998 (26) -, y tan bajos como 13 casos en el año 2006, y 8 en el 2007 (26). En el período 1991-2008 el Perú, con más de 700.000 casos, fue el país más afectado; en Colombia sumaron 40.000 casos (26).

En el 2010, reemergió la epidemia en América Latina, con 179.571 casos notificados que ascendieron a 361.214 en el 2011 (38). Los picos más altos de mortalidad de la pandemia le correspondieron a Haití -39,55 por 100.000 habitantes en el 2010- y Perú -13,1 en 1991-; la tasa más alta para Colombia fue 0,61 en 1991 (38). De Estados Unidos, solo disponemos de información que da cuenta de casos esporádicos: 1 en 1973, en Texas; 8 en 1978, en Luisiana, y 16 en 1981 nuevamente en Texas (5).

Colombia

Colombia comenzó a participar en la séptima pandemia en 1991, cuando el primer caso fue confirmado en Tumaco, el 10 de marzo de ese año (36,37). El cólera se propagó por la Costa Pacífica por los ríos Cauca y Magdalena (37). Afectó, principalmente, a los departamentos costeros -Atlántico y Pacífico- y llegó hasta la isla de San Andrés (36). Su expansión en el país fue lenta, de Sur a Norte, (37) y tardó alrededor de un año para llegar a la Costa Atlántica (37).

Las autoridades de salud conformaron, dos meses antes de su llegada y tras haberse confirmado su presencia en el Perú, el Comité Nacional de Lucha Contra el Cólera, coordinado por el director del INS (36). El primer paciente, un hombre de 58 años, llegó al choque, fue atendido en el Hospital Regional de San Andrés de

Tumaco y fue dado de alta, tras recibir más de 40 litros de líquidos parenterales como parte del tratamiento (36). Casi dos semanas después se conoció el segundo enfermo, luego los casos fueron más frecuentes, y al año, las notificaciones ascendían en la ciudad a 2.090 (36). La letalidad, de 1,3%, se debió más que al fracaso de la Medicina, a la falta de atención médica (36). En Salahonda, al norte de Tumaco, con aguas para consumo humano con contaminación fecal, la aparición de la enfermedad fue explosiva, pero no falleció ninguno de los 72 enfermos (36).

A mediados de agosto de 1991, el cólera llegó al norte de Colombia -Turbo, Antioquia-, y se propagó por Urabá (36). Ese mismo mes llegó a los departamentos de Bolívar y Córdoba, al mes siguiente a Sucre, Magdalena y Atlántico, y en noviembre, a la Guajira y San Andrés (36).

El cólera, alcanzó en el país su pico mayor en el primer periodo epidemiológico de 1992, a partir del que hubo un descenso constante, hasta hacerse casi imperceptible la enfermedad desde 1999 (37,39). En la primera onda epidémica 1990-1993, se produjeron 30.696 casos, -16.800 en 1991, 13.287 en 1992 y 609 en 1993- y también 464 fallecimientos, con una letalidad de 1,52%. (37,39). La Costa Pacífica fue la más afectada (36), debido a sus condiciones sanitarias. Los departamentos no costeros fueron los menos afectados (36), entre estos, el mayor número de casos se dio, en orden descendente, en Tolima, Santander, Huila y Amazonas (36). El 60% de los enfermos fueron de sexo masculino y, por edades, los grupos más afectados fueron el de 14 a 44 años (51%) -en el que se encontraban las personas económicamente más activas y expuestas- y el de 45 y más años (26%).

Un extenso estudio de cepas, llevado a cabo por el INS hasta ese momento, demostró que en Colombia el 99,1% de ellas fueron del serotipo Inaba (37). Los casos continuaron, hubo una nueva onda epidémica en

la que los casos se incrementaron entre 1994 y 1997: 996 casos ese año, 1.922 casos en 1995 y 4.428 casos en 1996 (39). A partir de 1998, el cólera disminuyó -442 casos- y prácticamente se extinguió: 20 enfermos en 1999, 1 en el 2000, 2 en el 2004 y desde entonces ninguno (39). Así que el país ha estado prácticamente libre de cólera en el nuevo milenio, pues los dos casos del 2004 no fueron autóctonos, fueron detectados en dos marineros asiáticos. (26,39). Desde el inicio de la pandemia y hasta la actualidad, se han presentado en Colombia 40.015 casos (26,39).

Brotos en el siglo XXI

En la década actual, el cólera sigue siendo epidémico y endémico. Los brotes como los de Haití y Yemen, que representan los primeros, son los que más llaman la atención y más conquistan los titulares de los medios. El cólera endémico, de más bajo perfil, existe en más de 50 países (28,29), está presente, sobre todo, en el África subsahariana, y en el sur y el sudeste de Asia (40). Estas dos presentaciones del cólera pueden coexistir en un mismo lugar. Un estudio en población africana, mostró un aumento de incidencia de 0,3/10.000 en la endemia a casi 20/10.000 en tiempos de epidemia (40).

A pesar de los adelantos del milenio, la tasa de letalidad de los brotes, lejos de disminuir aumentó. En el 2009 osciló entre el 1 y el 9% en la mayoría de ellos, y en algunas regiones llegó al inaceptable 50%. Mortalidad asociada en gran medida con las condiciones económicas y sanitarias, pero también con la virulencia del agente causal (29). Las cifras oscilan entre las notificaciones y las estimaciones. Aunque en el 2011 solo se notificaron en el mundo 589.854 casos y 7816 muertes en 58 países, la OMS estimó entre 3 y 5 millones, la cifra real de infectados (26).

Richelle Charles y Edward T. Ryan en analítico estudio sobre el cólera en el siglo XXI, centraron su aten-

ción en la prolongación de la séptima pandemia que, con brotes en África, Asia y el Caribe, demostraba que no había disminuido (29). A su agente causal, el V. Cholera O1 El Tor -y sus cepas híbridas-, que reemplazó al biotipo clásico de las seis pandemias anteriores (29,40), lo relacionaron con esa evolución: el Tor es más letal, más competitivo, capaz de persistir en reservorios acuáticos, causar enfermedad endémica y brotes más prolongados, y cada vez más resistente a los antimicrobianos (29).

Entre los brotes del nuevo milenio se pueden mencionar el del 2007 en Irak, con 30.000 casos (26); el del 2008 en Guinea Bissau, con 8.000; el del 2009 en Zimbabue, con cerca de 5.000 muertes (26); obviamente, los de Yemen del 2011 y 2016 y el de Haití del 2010, serán reseñados con mayor detalle. El de Zimbabue comenzó en el 2008, duró un año, afectó a más de 100.000 personas y ocasionó más de 4.000 muertes.

El de Haití comenzó en octubre del 2010, nueve meses después del terremoto, se extendió a República Dominicana, Cuba y México (26). Probablemente llegó a La Española procedente de Nepal (26), y aprovechó sus malas condiciones sanitarias y económicas. En 3 años, hasta el 2013, Haití registró 682.573 casos y 8.330 fallecidos (26). En noviembre del 2010, el cólera llegó a República Dominicana, en el 2012 a Cuba y en septiembre del 2013 a México (26,41). Las estadísticas de estos países contagiados fueron de magnitud menor (26,41).

Tal fue el peso de la epidemia en Haití, que los casos de cólera en África, que en ese momento representaban 90% de los del mundo, terminaron por constituir menos de 50% (26). La cepa involucrada fue la V. cholerae O1, biotipo El Tor, serotipo Ogawa (41). Simultáneamente con la epidemia de Haití, se presentaron brotes en Camerún, Chad, Níger y Nigeria, países de África Central (26).

El brote de Yemen comenzó a finales de septiembre del 2016, 5 años después de su último brote mayor,

consecuencia de la guerra civil y el colapso del sistema sanitario (27,30). Aunque se aplacó, tras su máxima expresión en diciembre de ese año, en abril del siguiente apareció una segunda ola (27,30) que creció a un ritmo de 5.000 casos al día (27). Contabilizaba, en agosto del 2017, un total de 527.000 casos y 1.997 muertes (27). Al sobrepasar, en el 2018, el millón de casos sospechosos, se convirtió en la mayor epidemia de cólera documentada de los tiempos modernos (30). Aún persiste.

En el 2018, fueron informados a la OMS un total de 499.447 casos de cólera y 2.990 muertes (42) por 34 países. La letalidad fue de 0,6% (42). Del total referido, 371.326 casos y 505 muertes fueron de Yemen -datos imprecisos, según la OMS-. El total de casos de cólera en el 2018 fue 60% más bajo que en el año precedente, situación atribuida a la reducción de casos en Yemen, República Democrática del Congo, Somalia y Sudán del Sur (42). Fue la menor cantidad de casos reportados en todo el mundo desde el 2004, año en que hubo 101.383 con 2.345 muertes (42).

En el 2018 la cifra de casos, muertes y mortalidad por regiones fue la siguiente: Asia -13 países-, 374.888, 512 y 0,14% respectivamente; África -16 países-, 120.652, 2.436 y 2%; América -4 países-, 3.906, 42 y 1,1%; Oceanía, 1 caso en Nueva Zelanda, y Europa no reportó casos (42).

En África el país con mayor número de casos fue Nigeria, con 45.037; en Asia, Yemen, con 371.326; en América, Haití con 3.777 (42). Los restantes 129 casos de América fueron informados por República Dominicana (118), México (1) y Estados Unidos (10) (42).

Consideraciones clínicas y microbiológicas

El *Vibrio cholerae* no es una bacteria invasiva, la principal manifestación de la enfermedad, responsable de la letalidad, es la diarrea. Aparece tras un periodo de

incubación de horas a pocos días. Es aguda, acuosa y abundante -hasta 1 litro por hora-, como agua de arroz y es producida por la toxina colérica, tras colonizar el epitelio del intestino delgado (27). La dosis infectante es de 10⁸ a 10⁹ vibrios (5). Habitualmente, la letalidad de la enfermedad es inferior al 1%, cifra que, muchas veces, ha sido desbordada en los brotes de la séptima pandemia. La microscopía con identificación de la bacteria en las heces sirve para el diagnóstico, así como también el cultivo de las evacuaciones (27).

De los más de 200 serogrupos de *V. cholerae* que se conocen en la actualidad, solo dos con antígeno somático O, el O1 y el O139, cepas toxigénicas, producen brotes epidémicos (26,27,28,29,36,38). El O1 incluye dos biotipos, el Clásico y El Tor, cada uno con tres serotipos: Hikokima, Inaba y Ogawa (38). La séptima pandemia, que comenzó en 1961, fue originada por el *Vibrio cholerae* El Tor. La cepa O139 fue descubierta en Bangladés en 1992, y es propia de Asia (27). El agente causal de la pandemia en Latinoamérica fue el serotipo Inaba, relacionado con las cepas encontradas en la octava y décima décadas del siglo pasado en África (38).

Avances contra el cólera después del final de la sexta pandemia

La higiene y las medidas de salud pública son, hoy como ayer, pilares de la prevención y contención de la enfermedad. La reposición de líquidos, precoz y generosa, es la piedra angular del tratamiento. Los antibióticos, terapia complementaria, reducen la excreción fecal de vibrión colérico, reducen la mortalidad, la duración de la enfermedad y podrían utilizarse en la profilaxis de contactos cercanos (29).

Desde 1923, final de la sexta pandemia, a la fecha, el manejo del cólera se ha visto engrandecido con progresos médicos de los que no dispusieron epidemias anteriores. Una de las más utilizadas soluciones para

hidratación parenteral, el lactato de Ringer, apenas se introdujo a mediados de la novena década del siglo XIX, inventada por el fisiólogo y farmacólogo inglés Sydney Ringer, cuando estudiaba el latido extracorporal del corazón de la rana; modificada por Alexis Hartmann en los años 30 del siglo pasado, dio origen a la solución bautizada con su nombre (43).

Los antibióticos utilizados contra el vibrión, son posteriores al final de la sexta pandemia. El primer macrólido, la eritromicina, fue obtenido del *Streptomyces erythreus* en 1952, año en que también la tetraciclina, producida por Lloyd H. Conover, entra a la historia (44,45). Las fluoroquinolonas, sintetizadas a partir del ácido nalidíxico, aparecieron casi tres décadas después. La norfloxacin se introdujo en 1980 (46). También surgieron las unidades de cuidados intensivos, con compleja tecnología para el manejo de los pacientes críticos, y aparecieron las primeras vacunas eficaces contra el cólera.

Los sistemas de vigilancia epidemiológica, también se han perfeccionado. Los avances en las comunicaciones, al igual que toda la ciencia y la técnica que inundan al mundo, obran contra la pandemia. Por algo, la letalidad de las epidemias ha disminuido de 70% a menos del 1% (26).

En cuanto a las vacunas, es preciso señalar que la memoria inmunológica que deja la enfermedad no es garantía contra el cólera, aunque después del cólera clínico, la protección puede durar hasta una década (26,40). En 1885, se desarrolló la primera de varias vacunas inyectables contra el cólera. Fabricadas con células enteras, no resultaron eficaces ni adecuadas para los programas de salud pública (41), al punto que en 1973 la OMS excluyó la vacunación de sus recomendaciones para el control del cólera (41). Casi dos décadas después (1991), la primera vacuna oral, desarrollada en los 80 en la Universidad de Gotemburgo (Suecia) y denominada Dukoral®, fue autorizada

(41). Diez años después fue precalificada por la OMS (41). No obstante, su costo y la necesidad de una solución tampón para administrarla, limitaron su uso, que quedó restringido a los viajeros (41).

En busca de acelerar el desarrollo de la vacuna el Instituto Internacional de Vacunas (IVI) terminó por asociarse con una productora de vacunas vietnamita: VaBiotech (41). Vietnam producía, desde los 80, una vacuna oral monovalente de células muertas contra el cólera, que no contenía la subunidad recombinante B del cólera que era la que demandaba el uso de solución tampón (20:6608). Con la adición de *V. cholerae* O139 se produjo la vacuna bivalente, de tal manera que en 1997 salió al mercado ORC-Vax. Para cumplir con los requisitos de producción de la OMS, tanto IVI como VaBiotech se asociaron y utilizaron cepas Inaba y Ogawa, con lo que obtuvieron una vacuna segura y más inmunogénica (41). Finalmente, en el 2009, la vacuna con los nombres de mORCVAX®, en Vietnam, y Shanchol®, en India, fue autorizada en esos dos países y aprobada en el 2011 por el programa de Precalificación de la OMS, por lo que se convirtió en la primera vacuna oral para el cólera, asequible en el mundo (41). Es relativamente inocua y se administra en dos dosis (16, 26, 28).

Las vacunas proporcionan protección anticólerica del 65% durante dos a cinco años, dependiendo el producto (28). Han sido recomendadas por la OMS en áreas con cólera endémico, en crisis humanitarias con alto riesgo de cólera y durante brotes de cólera (28,40). Hasta junio del 2017, más de 11 millones de dosis se habían utilizado en campañas masivas de vacunación (28).

Referencias

1. Salinas P. Cólera: Una revisión actualizada. Parte 1. Med-ULA. Revista de la Facultad de Medicina, Universidad de los Andes. 1992; 1 (4): Parte 1. 169-72. Mérida, Venezuela.
2. Morris J. Cholera: Modern Pandemic Disease of Ancient Lineage. *Emerging Infectious Diseases*. Nov 2011; 17 (11). Disponible en: www.cdc.gov/eid
3. Heymann DL. *Control of Communicable Disease Manual*. 19th ed. Washington, DC: American Public Health Association (APHA); 2008.
4. World Health Organization. Cholera vaccines: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec*. 2010; 85: 117-128
5. Sánchez R, Pérez I. Cólera: historia de un gran flagelo de la humanidad. *Humanidades Médicas*. 2014; 14(2): 547-569
6. Barua D. History of cholera. In: Barua D, Greenough WB (ed). *Cholera*. New York, NY: Plenum Publishing; 1992. p. 1-35.
7. Siddique AK, Cash R. Cholera outbreaks in the classical biotype era. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2014; 379: 1-16.
8. Lippi D, Gotuzzo E, Caini S. Cholera. *Microbiol Spectrum*. 2016; 4(4): PoH-0012-2015. Doi:10.1128/microbiolspec.PoH-0012-2015
9. Cholera. OED [Online]. March 2013. Oxford: Oxford University Press. Disponible en: <http://www.oed.com.proxy.lib.ul.ie/view/Entry/3216>
10. Grace P. In a time of cholera. *Ir J Med Sci*. 2014 Mar; 183(1): 133-7. Doi:10.1007/s11845-013-0966-2
11. Report of the commissioners appointed to take the census of Ireland for the year 1841. *H.C. 1843; 24 (504): 624-625*.
12. Lacey SW. Cholera: calamitous past, ominous future. *Clin Infect Dis*. 1995; 20: 1409-1419.
13. Urbina D, Mendoza K, Puello M, et al. Cólera en Bolívar de 1991 a 1997. *Biomédica. Instituto Nacional de Salud*. 1997; 1(4): 313-20.
14. Guzmán M. Cólera. En: Chalem F, Escandón J, Campos J, Esguerra R (editores). *Medicina Interna II, 3a. ed. Santa Fe de Bogotá: Impreandes Presencia; 1997. p. 718-23*.
15. OPS/OMS. Antecedentes históricos del cólera en las Américas. *Boletín Epidemiológico* 1991; 12(1):10-2.
16. Serpa F. Revisión histórica. Historia el cólera en Colombia. *Biomédica*. 1992; 12(3-4): 95-101.
17. Cerda J, Valdivia G. John Snow: La epidemia de cólera y el nacimiento de la epidemiología moderna. *Rev Chil Infect [Internet]*. 2007 [citado 27 oct 2013]; 24 (4): [aprox. 7 p.] Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S071610182007000400014&script=sci_arttext
18. Moncayo A. Editorial. El bicentenario de John Snow, 1813-2013. *Infectio*. 2013; 17(1): 4-5.
19. Snow J. *On the mode of communication of Cholera*. Nueva York: Hafner Publishing Company; 1965. p. 3-61.
20. Barcat JA. Filippo Pacini y el cólera, 1854. Buenos Aires: Editorial. *Medicina*; 2014. p. 77-79.
21. Pacini F. Osservazioni microscopiche e deduzioni patologiche sul cholera asiatico. Memoria del dott. Filippo Pacini: letta alla Società medico-fisica di Firenze nella seduta del 10 Dicembre 1854. Firenze: Tip. Federigo

- Bencini, 1854. Estr da: Gazzetta medica italiana, Toscana. p. 397-405. Biblioteca del Archigimnasio. Disponible en: http://badigit.comune.bologna.it/books/pacini/scorri_big.asp?direction=next&ID=1
22. Anon. Perfil di Filippo Pacini (1812-1883). En: <http://www.filippopacini.it/106/>
 23. Lippi D. Il profeta del bacillo virgola. Il sole 24 ore. [12-11-2012]. p14-5. Disponible en: <http://www.ilsole24ore.com/>; consultado el 26/10/2013
 24. Madigan MT, et al. Brock Biology of Microorganisms: Thirteenth edition. Boston: Benjamin Cummings; 2012.
 25. Robert Koch. World of Microbiology and Immunology. Wilmoth B, Lee K (Eds). Detroit: Gale; 2006. Biography In Context.
 26. Hernández-Flórez CE, Cáceres-Manrique FM. Cólera. ¿Se aproxima una nueva pandemia? Med UIS. 2014; 27(2): 67-83.
 27. A Kuna, M Gajewski. Int Marit Health. 2017; 68(3): 163-7.
 28. Organización Mundial de la Salud [Web]. Cólera 2019 [Acceso: 8 junio de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cholera>
 29. Charles RC, Ryan ET. Cholera in the 21st century. Infectious Diseases. 2011; 24(5): 472-7.
 30. Camacho A, Bouhenia M, Alyusfi R, Alkohlani A, Naji MAM, Radiguès X, et al. Cholera epidemic in Yemen, 2016-18: an analysis of surveillance data. The Lancet Global Health. 2018; 6(6): e680-90.
 31. Galdós-Tangüis H. El cólera en el mundo. La epidemia de cólera de 1991 en el Perú. Gac Sanit. 1994; 8: 139-45.
 32. Swerdlow DL, Ries AA. Vibrioc cholerae non-O1--the eighth pandemic? [Resumen] Lancet [Internet]. 1993; 342(8868): 382-3. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8101894/>
 33. Cholera Working Group, International Centre for Diarrhoeal Diseases Research. Large epidemic of cholera-like disease in Bangladesh caused by Vibrio cholerae O139 synonym Bengal. Lancet. 1993; 342(8868): 387-90.
 34. López AL, Duta S, Qadri F, Sovan L, Pandey BD, Bin Hamzah WM, et al. Cholera in selected countries in Asia. Vaccine. 2020; 38 Supl 1: A18-A24.
 35. Cortés B. El cólera en la actualidad. Medicina Balear [Internet]. 1991. [Acceso: 7 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/6361279.pdf>
 36. Rivas-Muñoz F. Cólera en Colombia - Descripción de algunos aspectos epidemiológicos a un año de diagnosticado el primer caso. Biomédica. 1992; 12(3-4): 109-16.
 37. Agudelo CA. Cólera en Colombia. Colombia: Ciencia y Tecnología. 1994; 12(4): 3-5.
 38. Bahamonde Harvez C, Stuardo Ávila V. La epidemia de cólera en América Latina: reemergencia y morbimortalidad. Rev Panam Salud Pública. 2013; 33(1): 40-6.
 39. Buitrago N, González M. Situación actual - Cólera. Instituto Nacional de Salud. [Acceso: 7 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informacin%20de%20laboratorio/Situaci%C3%B3n%20C%C3%B3lera.pdf>
 40. Cholera vaccines: WHO position paper. Kkly Epidemiol Rec. 2017; 92(34): 477-500.
 41. Edevall L, Hong D, Digilo L, Sahastrabuddhe S, Mogasale V, Baik Y, et al. The Euvichol story – Development and licensure of a safe, effective and affordable oral cholera vaccine through global public private partnership. Vaccine. 2018; 36: 6606-14.
 42. Cholera 2018: WHO position paper. Weekly epidemiological record. 2019; 94(48): 561-80.
 43. Solución láctica de Ringer [Internet]. Wikipedia, La enciclopedia libre. 2020. [Acceso: 7 de junio de 2020]. Disponible en: https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Soluci%C3%B3n_l%C3%A1ctica_de_Ringer&oldid=122838967
 44. Murillo-Sarmiento LM. La peste. En: Murillo-Sarmiento LM (editor). Del oscurantismo al conocimiento de las enfermedades infecciosas. 1a ed. Bogotá: Editorial Códice; 2001. p. 124.
 45. Lloyd H. Conover [Internet]. National Inventors Hall of Fame. [Acceso: 12 de junio de 2020]. Disponible en: <https://www.invent.org/inductees/lloyd-h-conover>
 46. Belloso WH. Historia de los antibióticos. Revista Hospital Italiano de Buenos Aires. 2009; 29(2): 106-7.

Recibido: 15 de junio de 2020

Aceptado: 28 de junio de 2020

Correspondencia:

David Vásquez Awad

Vasconia12008@gmail.com