

Modelo pronóstico de gravedad en pacientes pediátricos con cólera Experiencia cubana

Vivian Rosario Mena Miranda



Modelo pronóstico de gravedad
en pacientes pediátricos con cólera
Experiencia cubana

Modelo pronóstico de gravedad en pacientes pediátricos con cólera Experiencia cubana

Vivian Rosario Mena Miranda



Catalogación de la Editorial Ciencias Médicas

Mena Miranda, Vivian Rosario.

Modelo pronóstico de gravedad en pacientes pediátricos con cólera. Experiencia cubana/ Vivian Rosario Mena Miranda. — La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2025. 72 p., il., tab. — (Ciencias Médicas. Serie Infectología)

Pediatría, Cólera, Epidemiología, Control de Enfermedades Transmisibles, Enfermedades Infecciosas, Servicios de Salud Infantil, Factores Epidemiológicos, Cuba

WS 100

Cómo citar esta obra:

Mena Miranda VR. Modelo pronóstico de gravedad en pacientes pediátricos con cólera. Experiencia cubana. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2025. Disponible en: <http://www.bvscuba.sld.cu/libro/modelo-pronostico-de-gravedad-en-pacientes-pediatricos-con-colera-experiencia-cubana/>

Edición: Lic. Elisa Aleida Pardo Zayas

Diseño, ilustraciones y maquetación: D.I. José Manuel Oubiña González

Sobre la presente edición:

© Vivian Rosario Mena Miranda, 2025

© Editorial Ciencias Médicas, 2025

Esta obra se difunde bajo una licencia Creative Commons de Atribución No Comercial-Compartir Igual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0). Usted es libre de copiar, compartir, distribuir, exhibir o implementar sin permiso, salvo con las siguientes condiciones: reconocer a sus autores (atribución), no usar la obra de manera comercial (no comercial) y, si produce obras derivadas, mantener la misma licencia que el original (compartir igual). <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>



ISBN 978-959-316-245-6 (PDF)

ISBN 978-959-316-244-9 (EPUB)

Editorial Ciencias Médicas

Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas

Calle 23, núm. 654, entre D y E, El Vedado

La Habana, C. P. 10400, Cuba

Teléfono: +53 7836 1893

ecimed@infomed.sld.cu

www.ecimed.sld.cu

Autoría

Vivian Rosario Mena Miranda

Doctor en Ciencias Médicas

Especialista de II Grado en Pediatría y en Terapia Intensiva y Emergencias

Profesor Titular. Investigador Titular

Hospital Pediátrico Docente Centro Habana

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

<https://orcid.org/0000-0002-6853-5429>



Prólogo

Con gran entusiasmo presento este libro sobre el modelo pronóstico del cólera en pacientes pediátricos. En un mundo donde la atención médica precisa y oportuna es vital, comprender y predecir la gravedad de una enfermedad como el cólera en niños es de suma importancia.

Este libro no solo ofrece un análisis exhaustivo de los factores que influyen en el pronóstico del cólera en pacientes pediátricos, sino que también proporciona herramientas prácticas y modelos predictivos que pueden mejorar significativamente la atención y los resultados para estos pacientes vulnerables.

A través de la colaboración de expertos en epidemiología, pediatría, salud pública y otras disciplinas relacionadas, este texto ofrece una visión integral de los desafíos y oportunidades en el manejo del cólera en niños. Desde la identificación temprana de los signos de gravedad hasta la implementación de estrategias de tratamiento efectivas, cada capítulo brinda información valiosa respaldada por la evidencia científica más reciente.

Es mi sincera esperanza que esta obra sirva como un recurso invaluable para médicos, investigadores, responsables políticos y otros profesionales de la salud que trabajan incansablemente con el propósito de mejorar la atención y el pronóstico de los pacientes pediátricos con cólera en todo el mundo. Que las lecciones aprendidas y las estrategias propuestas aquí contribuyan significativamente a reducir la carga de esta enfermedad devastadora en la población infantil y nos acerquen un paso más hacia un futuro donde el cólera sea una preocupación del pasado.

Dr. Vicente Martínez Cárdenas
Especialista en Pediatría y Neurología Pediátrica



Prefacio

Esta obra sobre el modelo pronóstico de gravedad en los pacientes pediátricos con cólera, basado en la experiencia cubana, representa un hito importante en la investigación médica, ya que aborda un tema crucial para la salud pública y la atención clínica en un contexto específico.

El cólera, una enfermedad diarreica aguda causada por *Vibrio cholerae*, ha sido durante mucho tiempo una preocupación para la salud global debido a su alta tasa de mortalidad y su capacidad para desencadenar epidemias devastadoras. A pesar de los avances en la prevención y el tratamiento, sigue siendo una amenaza significativa para las poblaciones vulnerables en todo el mundo.

En Cuba, donde no se habían registrado casos de cólera en más de un siglo, la reaparición de la enfermedad en el año 2012 planteó nuevos desafíos al sistema de salud. La respuesta del país fue rápida y efectiva, se implementaron medidas integrales para controlar la propagación de la enfermedad y garantizar la atención adecuada a los pacientes afectados.

Este libro se centra en el desarrollo de un modelo pronóstico específico para los pacientes pediátricos con cólera en Cuba. A través de un exhaustivo análisis de los factores de riesgo y la evolución clínica de los pacientes, la autora identificó los determinantes clave de la gravedad de la enfermedad y desarrolló un modelo predictivo para estimar el riesgo de complicaciones.

La experiencia cubana en el manejo del cólera ofrece lecciones valiosas para otros países que enfrentan desafíos similares en la lucha contra esta enfermedad. Este texto no solo contribuye al conocimiento científico en el campo de la medicina pediátrica, sino que también proporciona información práctica y herramientas útiles para mejorar la atención clínica y la salud pública en entornos con recursos limitados.

Esperamos que este libro sea una fuente de consulta para el personal de la salud y todos aquellos comprometidos con la lucha contra el cólera y la mejora de la salud infantil en todo el mundo.

Dr.C. Vivian Rosario Mena Miranda

Dedicatoria

A mi madre, quien ha sido la luz y el motor que me impulsa cada día, mi mayor consejera y crítica. En sus enseñanzas y en sus últimos minutos en la tierra, me mostró el valor de la fortaleza, la esperanza y la determinación. A pesar de las adversidades, su espíritu indomable y su fe inquebrantable me inspiran a seguir adelante. Su último deseo fue verme erguida, guerrera y con una mente vencedora, y haré todo lo posible para cumplirlo en su honor.

A mis amados hijos y nieto, Johanna, Tonito y Gabriel, por ser mi fuente constante de inspiración. Su amor incondicional y su apoyo inquebrantable son mi razón de existir. En los momentos más difíciles, ustedes son mi fuerza y mi razón para seguir luchando.

A cada uno de ustedes, mi familia querida, les dedico mi más profundo agradecimiento por su amor, su apoyo y su presencia constante en mi vida. Sin ustedes, este camino habría sido mucho más difícil de recorrer.

Agradecimientos

Los agradecimientos son una parte esencial de cualquier investigación y deseo expresar mi profunda gratitud a todas las personas que contribuyeron al éxito de este estudio.

Agradezco sinceramente a todos los profesores del Hospital Pediátrico de Centro Habana, en especial al Profesor Raúl Riverón Corteguera, ya fallecido, por brindarme la oportunidad de crecer profesionalmente y por inspirarme a enfrentar este desafío que consideraba pendiente en mi carrera. Su apoyo y estímulo fueron fundamentales para alcanzar este logro.

Un agradecimiento especial merece el Dr. Vicente Martínez Cárdenas, por el tiempo dedicado a la revisión del manuscrito y por sus recomendaciones siempre oportunas.

A las doctoras Gloria L. Gainza Bello y Mercedes Esquivel Lauzurique, por acompañarme durante la elaboración de la obra.

A todos y cada uno de ustedes, mi más sincero agradecimiento por su invaluable contribución y apoyo en este camino hacia el avance del conocimiento científico en el campo de la medicina. Sin su ayuda y dedicación, este estudio no habría sido posible.



Índice de contenido

Capítulo 1. Cólera/ 1

Marco teórico/ 4

Antecedentes históricos, actualidad, proyección/ 5

Genética del cólera/ 10

Estructura, genética y modo de acción de la toxina del cólera/ 10

Etiología, epidemiología y modo de transmisión/ 12

Factores de riesgo/ 13

Manifestaciones clínicas y complicaciones/ 18

Prevención/ 19

Vacunas orales contra el cólera/ 20

Inmunidad y desarrollo de las vacunas/ 21

Uso actual de las vacunas anticoléricas inactivadas/ 22

Tratamiento/ 23

Predicción y factores pronósticos/ 24

Modelo pronóstico/ 25

Consideraciones finales/ 27

Capítulo 2. Modelo pronóstico de gravedad/ 29

Estudio del comportamiento del cólera en la población pediátrica cubana/ 29

Variables epidemiológicas utilizadas en la investigación/ 30

Variables sociodemográficas/ 31

Variables clínicas/ 31

Variables de laboratorio/ 32

Recopilación, tratamiento y evaluación de la información/ 34

Interpretación de los datos/ 34

Validación del modelo/ 34

Resultados más importantes de la investigación/ 35

Identificación de factores pronósticos/ 42

Modelo pronóstico/ 43

Modelo predictivo/ 43

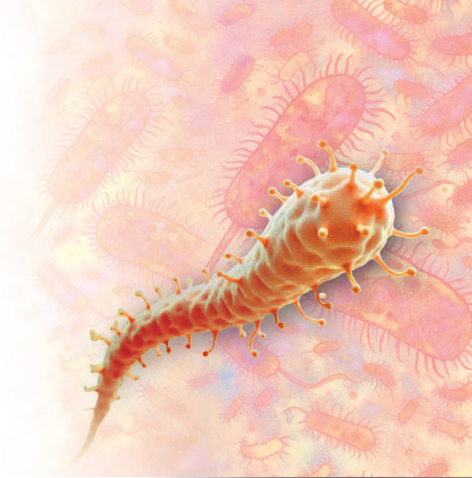
Evaluación de la capacidad predictiva del modelo/ 45

Implicaciones clínicas/ 46

Consideraciones finales/ 47

Referencias bibliográficas/ 59

Epílogo/ 71



Capítulo 1

Cólera

Las enfermedades diarreicas constituyen una preocupación global y representan la segunda causa principal de mortalidad en niños menores de cinco años, con aproximadamente 525 000 muertes infantiles reportadas anualmente.⁽¹⁾

Entre estas, el cólera destaca por su singularidad y alta letalidad, puede alcanzar hasta un 50 % si no se diagnostica y trata oportunamente.^(2,3,4,5,6) Se trata de una enfermedad diarreica aguda (EDA) de carácter secretor y de naturaleza reemergente, provocada por enteroxinas y vinculada estrechamente a la ingestión de alimentos y agua contaminada con el bacilo *Vibrio cholerae*. La propagación de esta enfermedad está intrínsecamente relacionada con la falta de acceso a agua potable y condiciones adecuadas de saneamiento, especialmente en zonas afectadas por conflictos, pobreza y subdesarrollo. Además, el cambio climático ha exacerbado esta situación al propiciar fenómenos meteorológicos extremos como inundaciones, sequías y ciclones, que dan lugar a nuevas epidemias y agravan las ya existentes. El cólera, por tanto, representa una amenaza global para la salud pública.^(7,8,9,10,11,12,13,14)

Los estudios sugieren que anualmente se registran entre 1,3 y 4 millones de casos de cólera en todo el mundo, aunque la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que las cifras declaradas oficialmente representan solo entre el 5 y el 10 % del total real. La discrepancia entre estas cifras y la carga estimada de morbilidad se debe a que muchos casos no se registran por las limitaciones de los sistemas de vigilancia y el temor a las repercusiones en el comercio y el turismo.⁽¹⁴⁾

Originario de la India y China, el cólera se ha extendido a lo largo de los siglos a otros países, dando lugar a brotes epidémicos que han dejado su huella en la historia de la medicina. Se han documentado siete pandemias de cólera, desde la primera ocurrida entre 1816 y 1823 en el continente asiático, que causó estragos en la población, hasta la séptima pandemia en 1961, que se originó en Indonesia. Las primeras seis pandemias fueron causadas por el biotipo clásico del *Vibrio cholerae* O1,

mientras que la séptima fue provocada por el biotipo El Tor del mismo serotipo, un agente identificado desde 1905, cuyo nombre fue acuñado por la estación de cuarentena en Egipto, donde se aisló inicialmente. Este serotipo se propagó posteriormente a gran parte de Asia, Europa oriental y África, y marcó un hito en la epidemiología del cólera.^(15,16 17,18)

Desde el año 2000, el mundo ha sido testigo de múltiples brotes epidémicos de cólera, su punto álgido se alcanzó en 2010 con una epidemia de gran magnitud que se originó en Haití y se extendió a la República Dominicana y al estado sureño de Florida en Estados Unidos. Desde entonces, varios países han sido afectados por la enfermedad.

Durante los años 2012 al 2014, se reportaron casos en Haití, República Dominicana, Cuba y México. En 2015, se notificaron 72 454 casos en 42 países, Haití, República Dominicana y Cuba fueron los más afectados en la región de las Américas. La situación persistió en 2016, con el 95 % de los casos en Haití.^(19,20 21)

En 2017, se registraron 13 803 casos sospechosos de cólera en La Española, la isla compartida por Haití y la República Dominicana, con un número significativo de defunciones. Posteriormente, hasta octubre de 2018, se reportaron 3 224 casos sospechosos, principalmente en Haití. México notificó un caso en junio de 2018.⁽²²⁾

A pesar de estos brotes, se observó una disminución del número de casos y defunciones en Haití y la República Dominicana desde 2010 hasta 2018, aunque la tasa de letalidad fluctuó en ese periodo.⁽²²⁾ Sin embargo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó estadísticas alarmantes sobre el cólera en el año 2022, lo que evidencia un preocupante aumento en el número de casos notificados en comparación con años anteriores. Este repunte ha sido observado en 44 países, lo que representa un aumento significativo en la incidencia global de la enfermedad y supone un aumento del 25 % con respecto a los 35 que lo hicieron en 2021.

No solo ha habido más brotes, sino que también han sido más amplios. Siete países Afganistán, Camerún, Malawi, Nigeria, República Árabe Siria, República Democrática del Congo y Somalia han notificado cada uno más de 10000 casos sospechosos o confirmados. Por lo general, cuanto mayor es el brote, más cuesta controlarlo.⁽²³⁾

En el caso específico de Cuba, se han registrado tres epidemias de cólera en el pasado, con un número considerable de fallecidos en cada ocasión. En el año 2012, se detectó un brote en la provincia de Granma, con casos confirmados según datos proporcionados por la OPS/OMS.^(21,24) Para el control y manejo de esta situación epidemiológica, se crearon centros provinciales de atención al cólera en varias provincias de Cuba, ya que no se contaba con experiencia autóctona desde el último fallecimiento reportado el 3 de agosto de 1882. El comportamiento de la enfermedad en Cuba entre 2012 y 2016 mostró una reducción progresiva en el número de casos confirmados y fallecidos, con solo tres fallecidos en 2012 y ningún caso reportado después de la semana epidemiológica 7 de 2016.^(21,24,25)

Aunque la investigación y el monitoreo del cólera son responsabilidad de la epidemiología y las autoridades de salud pública, los médicos y otros profesionales de la salud



deben estar debidamente capacitados, actualizados, alertas y comprometidos para realizar un diagnóstico precoz, brindar tratamiento oportuno y adecuado, prevenir complicaciones y aplicar medidas de protección y prevención del contagio. Esto es especialmente importante dado que la diseminación del cólera puede ocurrir rápidamente una vez que se inicia una epidemia, y cualquier demora, error u omisión puede poner en peligro la vida de muchas personas, incluido el propio personal de salud.^(26, 27)

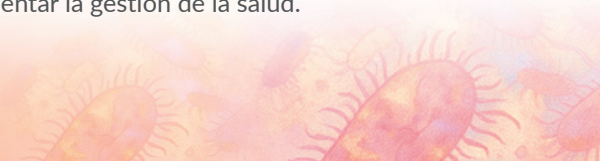
En Cuba, desde 1980, existe un programa para el control de enfermedades diarreicas agudas y cólera, aunque no se habían registrado casos. Sin embargo, tras la aparición del cólera en Haití en 2010, se implementó un programa de vigilancia epidemiológica en Cuba para prevenir su entrada al país. En 2011, se aprobó el Programa de Vigilancia, Prevención y Control del Cólera por el Ministerio de Salud Pública, con el objetivo principal de realizar vigilancia ambiental mediante muestreos basados en la calidad del agua y así detectar la presencia de *Vibrio cholerae*. Actualmente, los Centros Provinciales de Higiene y Epidemiología (CPHE) llevan a cabo una vigilancia epidemiológica activa a través del estudio coprológico de pacientes con enfermedad diarreica aguda que acuden a los servicios de salud, así como de pacientes graves ingresados y fallecidos por estas enfermedades. Se han establecido medidas, ejecutadas por el personal de salud, que van desde el control sanitario internacional en aeropuertos y puertos hasta la atención médica en villas turísticas y hoteles durante la estancia de los viajeros en el país.

Entre los numerosos estudios sobre el cólera se destacan los realizados por Pérez Rodríguez y colaboradores⁽²⁸⁾ en 1996, que identificaron factores de riesgo del cólera en Perú, y por Dalhat⁽²⁹⁾ en 2014, quien llevó a cabo una caracterización clínico-epidemiológica del brote de cólera de 2010 en Nigeria. Desde 2010, se ha observado un aumento en los estudios realizados en el contexto cubano,^(30,31) incluyendo el estudio de Mena y colaboradores⁽³²⁾ en 2019, donde se mostraron las características clínico-epidemiológicas, según la edad, de los pacientes con diagnóstico de cólera ingresados en el Hospital Pediátrico Docente Centro Habana durante el periodo 2013-2016.

A pesar de las investigaciones realizadas sobre el cólera en el país, y pese a la alta letalidad asociada a esta afección, no se han encontrado estudios publicados con el objetivo de identificar factores pronósticos o elaborar un modelo para predecir eventos específicos,

En el campo de la medicina, entender el pronóstico de una enfermedad es esencial para guiar las decisiones clínicas y diseñar estrategias de tratamiento efectivas. Ello implica identificar los factores autóctonos que influyen en la evolución de la enfermedad, tanto en una dirección favorable como desfavorable, los cuales son conocidos como factores pronósticos y constituyen la base sobre la cual se pueden construir modelos para calcular la probabilidad de que ocurra un evento final en el paciente.^(33,34)

La falta de estudios sobre los factores pronósticos del cólera en pacientes pediátricos en el contexto cubano resalta la importancia de llevar a cabo esta investigación. Los datos obtenidos proporcionaron una base sólida de evidencia científica que permitieron comprender mejor la magnitud del problema y orientar la gestión de la salud.



En este estudio se identificaron las debilidades en el conocimiento mediante la caracterización del cólera en la población pediátrica, la identificación de factores pronósticos, la elaboración de un modelo predictivo de gravedad que pueda utilizarse para mejorar la atención médica y prevenir las complicaciones asociadas con el cólera en pacientes pediátricos y obtener una optimización en el recurso humano y material.^(33,34)

La investigación abordó el cólera en la infancia con nuevos enfoques metodológicos, centrándose en la búsqueda de un diagnóstico precoz de la gravedad de la enfermedad, aspecto crucial para actuar de manera oportuna y aumentar las posibilidades de supervivencia de estos pacientes.

La novedad de este estudio radica en que, por primera vez en Cuba, se incorpora la identificación de factores que pueden influir en la evolución hacia la gravedad del cólera en la población pediátrica. Esta inclusión es fundamental tanto para la práctica clínica como para fines epidemiológicos, ya que proporciona información valiosa para comprender y prevenir la progresión hacia estados más graves de la enfermedad.

En términos prácticos, la investigación proporciona un modelo que puede utilizarse para calcular la probabilidad de gravedad del paciente con cólera en función de su perfil pronóstico individual. Esto permite tomar decisiones clínicas más informadas y actuar de manera oportuna para evitar la progresión hacia estados irreversibles de la enfermedad.

Finalmente, desde un punto de vista social, el estudio aborda un tema importante al permitir una evaluación individualizada de los pacientes y recomendar el lugar más adecuado para su tratamiento y seguimiento. Esto no solo mejora la atención sanitaria, sino que también puede contribuir al ahorro de recursos al racionalizar el uso del personal y los materiales médicos disponibles en el sistema de salud cubano, que se caracteriza por ser universal, gratuito y accesible para toda la población.

Marco teórico

El cólera es una enfermedad infectocontagiosa de gran importancia médica, caracterizada por una diarrea profusa y aguda, que se manifiesta con deposiciones similares al agua de arroz y un olor peculiar a pescado. Este trastorno conlleva a una rápida pérdida de líquidos y electrolitos intracelulares y extracelulares, lo que puede desencadenar graves complicaciones. La etiología del cólera se atribuye a la presencia del *Vibrio cholerae* en el intestino delgado, el cual produce toxinas con capacidad enterotoxigénica.⁽³⁵⁾

Esta enfermedad, al ser de naturaleza diarreica aguda, se caracteriza por un mecanismo enterotoxigénico que genera diarreas de tipo secretorio, poniendo en riesgo la vida del paciente debido a la rápida deshidratación y desequilibrio electrolítico que puede provocar. Los episodios de diarrea son frecuentes y pueden ser potencialmente mortales si no se manejan adecuadamente. A lo largo de la historia, el cólera ha sido responsable de brotes y epidemias que han afectado a comunidades enteras durante más de un siglo. Además del sufrimiento humano que conlleva, la enfermedad desencadena reacciones de pánico en la población y puede provocar una desorganización significativa en la estructura social y

económica del país o la región afectada.^(36,37) Estos eventos epidemiológicos han generado una preocupación constante en la comunidad médica y en las autoridades de salud pública debido a su capacidad para propagarse rápidamente y causar un impacto devastador en la salud pública y en la sociedad en general.

El germen responsable del cólera fue descubierto dos veces: primero por el médico italiano Filippo Pacini durante un brote en Florencia, Italia, en 1854, y luego de manera independiente por Robert Koch en la India en 1883, favoreciendo así la teoría del germen sobre la teoría del miasma de la enfermedad. A diferencia de muchas otras enfermedades infecciosas, como la peste, la viruela y la poliomielitis, el cólera persiste como un enorme problema de salud pública en todo el mundo, a pesar de que existen métodos efectivos para su prevención y tratamiento. Las principales razones de su persistencia son más socioeconómicas que puramente biológicas; el cólera prolifera donde existen condiciones higiénicas insatisfactorias y donde se produce un colapso de la infraestructura sanitaria y de salud, ya frágil debido a desastres naturales o crisis humanitarias.⁽³⁸⁾

Antecedentes históricos, actualidad, proyección

Las epidemias de cólera han sido registradas desde tiempos antiguos, pero fue a partir del siglo XIX cuando esta enfermedad adquirió un carácter pandémico significativo.^(15,16,17)

La primera pandemia, conocida como el cólera asiático, tuvo su origen en ese continente, su inicio se documenta en 1817, aunque algunos estudiosos sugieren que su alcance podría abarcar desde 1811 hasta 1825. Esta forma de cólera es endémica en el sur de Asia, particularmente en la región del delta del río Ganges, y ha dado lugar a numerosos brotes epidémicos en la región.

La segunda pandemia, que tuvo lugar entre 1826 y 1851, se inició en la India y afectó a vastas regiones de Asia, Europa (incluso Inglaterra), África y, en 1832, alcanzó también América del Norte, América Central y el Caribe (afectó a países como México, Guatemala, Nicaragua, Panamá, Jamaica y Cuba), así como América del Sur (con casos registrados en Guyana, Brasil y Uruguay).

En el contexto americano, el primer brote de cólera fue detectado en Cartagena de Indias. Se relata que un grupo de pescadores se encontraba en alta mar y al amanecer todos estaban muertos, lo que supuestamente desencadenó la epidemia de cólera en la región. La propagación de la enfermedad se extendió rápidamente por toda la ciudad y la cantidad de fallecimientos masivos obligó a las autoridades a tomar medidas extremas, como la creación de fosas comunes para dar lugar a los fallecidos. Este suceso marcó el inicio de la presencia del cólera en el continente americano y su impacto en la región.

En Cuba, durante la segunda pandemia de cólera, que se inició el 25 de febrero de 1833, la epidemia se desencadenó en La Habana y causó estragos devastadores. Solo en la capital cubana, la enfermedad cobró la vida de más de 9000 personas, entre las cuales se encontraba el pintor francés Juan Bautista Verma de Beaumé (1786-1833), reconocido por sus obras históricas como las obras del Templete. Asimismo, la hija del Dr. Tomás Romay fue una de las víctimas mortales de esta tragedia. En el resto del país, la epidemia



provocó la muerte de más de 25 000 personas. Este brote marcó un hito trágico en la historia de Cuba y dejó una profunda huella en la memoria colectiva de la nación.

En este contexto, en 1833, el eminente médico alemán Robert Koch identificó al *Vibrio cholerae* como el agente causal de la enfermedad, un hallazgo que revolucionaría la comprensión y el manejo de la epidemia de cólera en todo el mundo.^(15,16)

La tercera pandemia de cólera, que tuvo lugar entre 1852 y 1860, afectó a múltiples regiones de Asia, África, Europa y América. En 1854, España se vio azotada por esta pandemia, se registraron 200 000 fallecidos, mientras que en Francia se contabilizaron 140 000 muertes. Ante la amenaza de propagación de la enfermedad, se implementaron medidas extremas, como la creación de cuadrillas en los pueblos, encargadas de recoger los cadáveres de las calles. Además, en muchos cementerios se mantuvieron abiertas fosas “familiares”, en anticipación de nuevos fallecimientos entre los parientes cercanos.⁽¹⁾

En ese mismo año, se produjeron importantes avances científicos en la comprensión del cólera. El científico italiano Filippo Pacini descubrió una gran cantidad de bacterias en forma de coma en el contenido intestinal de las víctimas del cólera en Italia, a las que denominó *Vibrio cholerae*. En Inglaterra, el médico John Snow realizó un descubrimiento fundamental al identificar la transmisión hídrica del cólera, así sentó las bases para futuras estrategias de control y prevención de la enfermedad. Estos hallazgos marcaron un hito en la historia de la medicina y contribuyeron significativamente a la comprensión y el manejo de las epidemias de cólera en todo el mundo.⁽²¹⁾

Durante el curso de la tercera pandemia de cólera, se desató la segunda epidemia en Cuba, cuya fecha de inicio fue el 30 de marzo de 1850. Esta epidemia tuvo su origen en los Estados Unidos y fue provocada por la suspensión de la cuarentena a los buques. Desde el 31 de marzo de ese año hasta el 31 de diciembre de 1854, se reportaron en La Habana un total de 9 348 casos de cólera y 180 defunciones. A lo largo del resto del país, se estima que aproximadamente 170 personas perdieron la vida a causa de la enfermedad.⁽¹⁷⁾

La cuarta pandemia de cólera, que abarcó el periodo de 1863 a 1875, afectó prácticamente a todos los países de América y llegó a Cuba por tercera vez en 1867.^(15,16) Durante este año, específicamente en octubre, ocurrió la tercera epidemia en Cuba, la cual se limitó principalmente a la capital y los pueblos cercanos. Durante este brote, se registraron un total de 1 778 casos de cólera, con 859 defunciones. En ese momento, ya existía en Cuba una organización científica de renombre, la Real Academia de Ciencias Médicas, Físicas y Naturales de La Habana, fundada en 1861. El Dr. Carlos Juan Finlay, miembro destacado de esta academia, fue un ferviente defensor de la teoría de la transmisión hídrica del cólera, contribuyendo así al avance del conocimiento científico sobre esta enfermedad.

La quinta pandemia de cólera, que tuvo lugar entre 1881 y 1896, se extendió por Europa, Asia, África y América. Durante este periodo, países como Estados Unidos, Argentina, Brasil, Chile y Uruguay también se vieron afectados por la enfermedad, lo que generó una preocupación global por su propagación y efectos devastadores.

La sexta pandemia de cólera, ocurrida entre 1899 y 1923, coincidió con la Primera Guerra Mundial y afectó principalmente a Europa. Sin embargo, durante este periodo, no se registraron casos significativos en el continente americano.



La séptima pandemia surgió en 1961 a partir de un brote localizado en Célebes, Indonesia. Esta pandemia se caracterizó por dos etapas: una primera etapa lenta, que se extendió desde 1961 hasta 1966, y una segunda etapa rápida que comenzó en la década de 1970 y afectó a regiones de Asia, África, Europa y América Latina.

En 1964, la enfermedad afectó gravemente a la India y posteriormente se propagó a Pakistán, Afganistán, Irán, Irak y el sur de la Unión Soviética. En 1970, el cólera invadió África Occidental, donde actualmente es endémico. En los años 1977 y 1978, se reportaron pequeños brotes en Japón, y por primera vez se observó la presencia del cólera en el Pacífico sur. En 1982 y 1983, se produjeron grandes brotes en las islas Truk.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) advirtió sobre el riesgo de introducción de la enfermedad en el continente americano y recomendó la implementación de medidas sanitarias adecuadas para prevenir su propagación. A pesar de estas advertencias, en 1991, el cólera llegó a Perú y se extendió a otros países de América Latina, excepto Uruguay y las naciones insulares del Caribe, como Cuba.

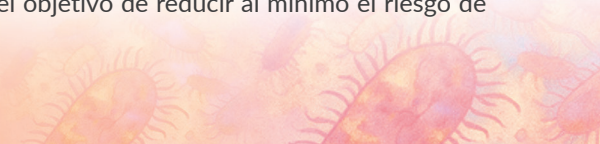
Durante los últimos 20 años, después de la reemergencia del cólera en las Américas, la incidencia más alta de casos se registra en África. En efecto, durante 2010, se han presentado varios brotes de cólera en Angola, Etiopía, Somalia, Sudán, norte de Vietnam y Zimbabwe. La mayoría de estos países registraron una tasa de letalidad inferior al 5 %.

El 31 de octubre de 2010, se diagnosticó cólera en Haití. El número de pacientes afectados ascendió a 4714, con 330 defunciones. Los casos confirmados se reportaron en los departamentos de Artibonita, Centro y Oeste, mientras en otros dos departamentos, Sur y Norte, se registraron casos sospechosos. Ante esta situación y dado el riesgo de reintroducción del cólera a otros países de la región, se recomendó redoblar los esfuerzos de vigilancia, actualizar los planes de preparación y respuesta e implementar las medidas de prevención y promoción de la salud.^(15,39,40)

La crisis humanitaria desatada por el terremoto de 2010 en Haití destacó la urgente necesidad de una respuesta coordinada a nivel nacional e internacional para brindar asistencia médica, suministros de emergencia y apoyo a largo plazo para la reconstrucción y el fortalecimiento de la infraestructura sanitaria del país. La catástrofe también subrayó la importancia de abordar las causas subyacentes de la vulnerabilidad de Haití a los desastres naturales y la necesidad de invertir en medidas de prevención y preparación para futuros eventos adversos. Este incidente marcó el inicio del brote de cólera en Haití, con un total de 4714 casos diagnosticados y 330 muertes registradas en octubre de ese mismo año.⁽⁴⁰⁾

Ante la emergencia, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) recomendó a los estados miembros de la región redoblar los esfuerzos de vigilancia epidemiológica y actualizar los planes de preparación y respuesta ante desastres naturales y epidemias. En este contexto, durante el terremoto que afectó a Haití y la posterior epidemia de cólera, Cuba ofreció ayuda humanitaria a través de una brigada médica que brindó asistencia médica y apoyo logístico en la respuesta a la crisis sanitaria.⁽⁴¹⁾

El Ministerio de Salud Pública de Cuba revitalizó de inmediato el Programa de Vigilancia, Prevención y Control del Cólera, con el objetivo de reducir al mínimo el riesgo de



introducción y propagación de la enfermedad en el país, implementando medidas preventivas y de control para proteger a la población cubana. Se fortaleció la vigilancia clínico-epidemiológica-microbiológica y ambiental para detectar y monitorear cualquier posible caso de cólera. Además, se implementaron medidas adicionales, como el monitoreo de eventos en casos sospechosos de cólera, el estudio detallado de casos graves de enfermedad diarreica aguda y de aquellos que fallecieron por esta causa, la vigilancia de los viajeros internacionales al entrar y salir del país, así como el monitoreo constante de la calidad del agua potable, los alimentos y otros factores ambientales.^(42,43)

A pesar de las medidas tomadas para contener la epidemia, en julio de 2012 se detectó un brote de diarreas en la provincia de Granma, Cuba. Los primeros municipios afectados fueron Niquero y Manzanillo; posteriormente el brote se extendió por toda la provincia, quedaba confirmada así la circulación del agente causal del cólera. Entre los pacientes atendidos, se identificaron diferentes microorganismos, el *Vibrio cholerae* se detectó en 53 casos. Estos pacientes recibieron diagnóstico y tratamiento oportuno. Se registraron tres fallecimientos entre adultos mayores con antecedentes de enfermedades crónicas, no se reportaron fallecimientos en la población pediátrica.⁽⁴⁴⁾

En Cuba, y particularmente en la provincia de La Habana, varias condiciones pre-disponentes facilitaron la introducción del cólera, entre ellas, el intercambio marítimo y la cercanía geográfica a países afectados, los viajes de cooperantes cubanos y turistas, así como las condiciones ambientales propicias para la aparición de brotes epidémicos.⁽⁴⁵⁾ El brote epidémico oficialmente se dio por concluido el 28 de agosto de 2012, tuvo una duración aproximada de dos meses. En lo que va del siglo XXI, se han documentado 46 brotes y epidemias en países de cuatro continentes, lo que demuestra que la emergencia, reemergencia y prolongación endémica del cólera son las modalidades de la actual pandemia.⁽⁴⁶⁾

Sin embargo, las autoridades cubanas de salud confirmaron el 9 de octubre de 2015 un brote de 23 casos aislados de cólera en la provincia de Holguín. Estos casos fueron causados por el serotipo Ogawa de *Vibrio cholerae* O1 y estuvieron vinculados a la sequía que afectó la provincia, lo que llevó al consumo de agua no segura.⁽²⁹⁾ Este incidente subraya la importancia de mantener una vigilancia continua y tomar medidas preventivas, incluso en situaciones de condiciones climáticas extremas.⁽⁴⁷⁾ Se identificaron 25 casos de *Vibrio cholerae* O1, en 2016; a partir del año 2017 no se notificó ningún caso.⁽⁴⁸⁾

El 11 de febrero de 2023, la OMS actualizó la situación del cólera en el mundo y destacó un empeoramiento importante respecto a su reporte anterior, con un aumento del número de países que registraron brotes de la enfermedad. Desde mediados de 2021 se vive un recrudecimiento de la séptima pandemia de cólera en curso desde 1961: más brotes, más casos y una emergencia de la enfermedad en países libres de ella desde muchos años antes. En 2021 eran 23 los países que notificaban casos, principalmente en las regiones de África y del Mediterráneo Oriental. La tasa de letalidad registrada en ese año fue del 1,9 % globalmente (hasta 2,9 % en África), muy por encima de la tasa estimada como aceptable (menos del 1 %) y la más alta de la última década.

En 2022 han sido 30 los países (de cinco de las seis regiones de la OMS) con brotes, incluyendo 14 que estaban libres de cólera en 2021, como son Líbano, Siria, Haití y la República Dominicana.

En febrero de 2023 son 18 los países que registraron brotes activos. Y teniendo en cuenta que se encuentran en su mayoría en periodos de baja transmisión, cabe esperar un empeoramiento, dado el carácter estacional de la enfermedad.⁽⁴⁹⁾

A pesar de las investigaciones sobre cólera realizadas en Cuba, no se encontraron estudios publicados con el propósito de identificar factores pronósticos, ni elaborar un modelo a partir de los mismos para predecir determinado evento, a pesar de que esta enfermedad está relacionada con una alta letalidad.^(8,50)

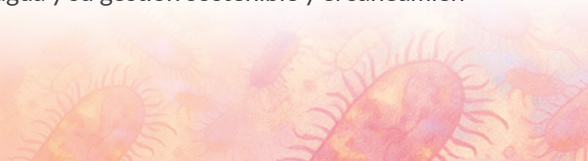
En octubre de 2017, los asociados del Grupo de Trabajo Mundial sobre el Control del Cólera, GTFCC (por sus siglas en inglés: Global Task Force on Cholera Control) pusieron en marcha una estrategia de control del cólera denominada “Poner fin al cólera: hoja de ruta mundial para 2030”, que tiene como objetivo reducir las muertes por cólera en un 90 % y eliminar la enfermedad en hasta 20 países en el año 2030.⁽⁵¹⁾

La hoja de ruta mundial se centra en tres ejes estratégicos:

- Detección precoz y respuesta rápida para contener los brotes. La estrategia se centra en la contención de los brotes —dondequiera que se produzcan— mediante la detección precoz y la respuesta multisectorial rápida, e incluye la participación de la comunidad, el fortalecimiento de la vigilancia y la capacidad de laboratorio, la disposición operativa en lo que respecta a los sistemas de salud y el suministro, y el apoyo a los equipos de respuesta rápida.
- Enfoque multisectorial específico para prevenir la recurrencia del cólera. En la estrategia se hace un llamamiento a los países y los asociados para que se centren en los focos del cólera, esto es, en las zonas relativamente pequeñas más afectadas por el cólera. La transmisión del cólera puede detenerse en estas zonas con medidas como la mejora del agua, el saneamiento y la higiene y el uso de la vacuna anticolérica oral.
- Un mecanismo eficaz de coordinación para el apoyo técnico, la promoción, la movilización de recursos y la colaboración a nivel local y mundial. El GTFCC proporciona un marco sólido para ayudar a los países a intensificar los esfuerzos por controlar el cólera, basándose en los programas intersectoriales de control del cólera dirigidos por los países y apoyándolos con recursos humanos, técnicos y financieros.

En la 71 Asamblea Mundial de la Salud (mayo de 2018), se aprobó una resolución que promueve el control del cólera y respalda la hoja de ruta mundial.⁽⁵²⁾ El control está previsto desde el cumplimiento por parte de los gobiernos de los objetivos de desarrollo sostenible; así se pone en evidencia la propuesta a la solución de los problemas sociales y humanitarios que afectan a los sistemas de salud. Estos objetivos son:

- Objetivo 1: Fin de la pobreza en todo el mundo.
- Objetivo 2: Poner fin al hambre.
- Objetivo 6: Garantizar la disponibilidad de agua y su gestión sostenible y el saneamiento para todos.



El cólera es un problema que el médico debe resolver con rapidez cuando se presenta, ya que de no ser diagnosticado oportunamente el paciente evoluciona hacia la gravedad.

En Cuba hacía más de 100 años que no se reportaba ningún caso,⁽³⁶⁾ por lo que no existen estudios en este medio que aborden la identificación de los factores pronósticos de evolución hacia la gravedad del cólera en pacientes de edad pediátrica.

Genética del cólera

Vibrio cholerae es un patógeno humano ampliamente estudiado. Los análisis genéticos realizados en el pasado reciente muestran que las formas patógenas del microorganismo comparten ciertos rasgos de virulencia que distinguen las cepas epidémicas de las no epidémicas. El microorganismo tiene un estilo de vida dual, reside principalmente en ambientes acuáticos en asociación con el zooplancton y otra flora, pero también es capaz de residir transitoriamente en el intestino humano, donde las formas toxigénicas causan el cólera. La presencia de genes asociados a la virulencia en cepas ambientales ofrece interesantes oportunidades para comprender la patogenicidad de la enfermedad; esto es especialmente relevante porque el intercambio genético desenfrenado se ha demostrado como la causa principal del origen de nuevas formas epidémicas en muchos casos. La investigación sobre el cólera tomó un nuevo giro al concluirse la secuenciación del genoma completo de una cepa del biotipo El Tor, hecho que abrió nuevas perspectivas para indagar en los secretos patogénicos más profundos del organismo.⁽⁵³⁾

La secuencia de ADN de *Vibrio cholerae*, el patógeno responsable del cólera, consta de dos cromosomas circulares. El primer cromosoma, a menudo denominado cromosoma 1, tiene aproximadamente entre 2,96 y 3,0 millones de pares de bases (Mbp) de longitud, mientras que el segundo cromosoma, el cromosoma 2, es más pequeño, con una longitud que oscila entre aproximadamente 1,07 y 1,4 Mbp. La secuencia de estos cromosomas revela una serie de genes y regiones importantes responsables de la patogenicidad y virulencia de *Vibrio cholerae*. Entre estos se encuentran los genes que codifican la producción de toxinas, como los genes de la toxina del cólera (CTX), que se encuentran en el cromosoma 1, los cuales son responsables de la grave diarrea característica de la enfermedad. Además, existen genes involucrados en la regulación de la virulencia, la motilidad y otros aspectos de la fisiología bacteriana. En general, la secuencia de ADN de *Vibrio cholerae* proporciona valiosas perspectivas sobre la base genética del cólera y ayuda a comprender los mecanismos moleculares que subyacen en su patogénesis, transmisión y posibles blancos para estrategias de intervención como el desarrollo de vacunas y terapias antimicrobianas.

Estructura, genética y modo de acción de la toxina del cólera

El *Vibrio cholerae* secreta una potente enterotoxina llamada toxina del cólera, la cual es en gran medida responsable de la enfermedad.⁽⁵⁵⁾ Esta toxina consta de una subunidad A activa enzimáticamente y cinco subunidades B inmunogénicas. Las subunidades B forman un pentámero simétrico en el que la cadena A se sitúa en la parte superior creando una



estructura en forma de cuña (fig. 1.1). Tanto las subunidades A como B están codificadas por el elemento genético CTX, que corresponde al genoma de un bacteriófago filamentos integrado. La regulación de la expresión de la toxina del cólera está controlada por una cascada de proteínas reguladoras comúnmente denominada regulón ToxR. La secreción de esta toxina desde la membrana externa está mediada por el sistema de secreción tipo II, popularmente conocido como vía T2SS. Se ha demostrado que la toxina del cólera está asociada con vesículas de la membrana externa que se internalizan a través del receptor de la toxina del cólera; aún queda por determinar si una fracción de ella puede ser secretada a través de estas vesículas.

Para su acción en el intestino humano, las subunidades B de la toxina del cólera secretadas extracelularmente por *Vibrio cholerae* se unen a los receptores de gangliósidos GM1 en las células epiteliales intestinales, y luego la subunidad A induce la actividad de la adenilato ciclasa, lo que resulta en la activación del monofosfato de adenosina cíclico y la secreción de líquido. Se ha informado que varios ligandos naturales actúan como inhibidores de la toxina del cólera, como los que provienen del té negro, la manzana, el ajo y el jengibre.

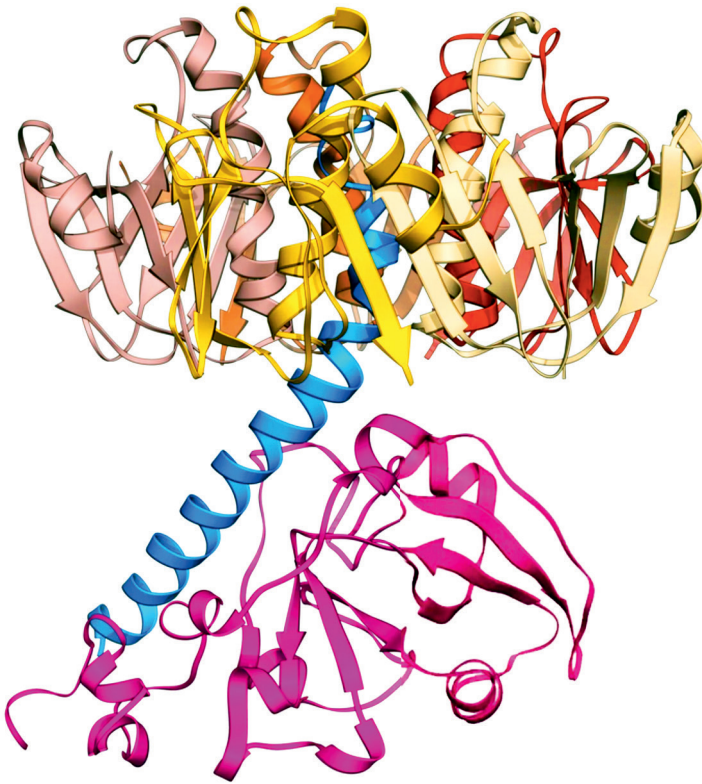


Fig. 1.1. Estructura cristalina de la toxina del cólera. Representación con cadenas proteicas de diferente color según el banco de datos de proteínas.

Etiología, epidemiología y modo de transmisión

El *Vibrio cholerae* es un bacilo gramnegativo ligeramente curvo, con dimensiones de 1,5 a 3 µm de largo por 0,5 µm de ancho; posee un flagelo polar que le permite moverse de manera errática y veloz. Este bacilo presenta características únicas, ya que puede ser rápidamente destruido por el agua a 60 °C o más, hipoclorito de sodio, hipoclorito de calcio, fenol (0,5 %), cloruro de sodio (del 5 al 10 %), sequedad, exposición solar y permanganato de potasio. La bacteria no tolera ambientes ácidos, sobrevive en medios alcalinos y puede mantener su virulencia, sin multiplicarse, en agua dulce y marina durante periodos prolongados. Su único reservorio natural es el ser humano, que lo elimina a través de las heces, que suelen contaminar el agua y los alimentos. La propagación ocurre principalmente por vía fecal-oral y fecal-vehículo-oral.^(56,57,58)

En la actualidad, se han identificado alrededor de 200 serogrupos de *Vibrio cholerae* basados en la composición del antígeno O de los lipopolisacáridos. Dos de estos serogrupos, el O1 y el O139, están implicados en las epidemias de cólera. Dentro del grupo O1, se encuentran los biotipos Clásico y El Tor, cada uno de los cuales incluye tres serotipos diferentes: Hikojima, Inaba y Ogawa.^(59,60)

La adhesión de *Vibrio cholerae* a los copépodos y a los huevos de estos organismos, que se dispersan en el agua, permite la amplia dispersión geográfica de la bacteria. En consecuencia, el plancton se reconoce actualmente como un reservorio importante de *Vibrio cholerae*. Además, *Vibrio cholerae* y otras bacterias gramnegativas tienen la capacidad de entrar en un estado de actividad metabólica reducida (dormancia) llamado también estado variable pero no cultivable, cuando las condiciones ambientales no son favorables para su crecimiento activo y división celular, incluso en el caso de cepas totalmente virulentas de *Vibrio cholerae*.

Estos hallazgos subrayan la importancia de comprender la relación entre *Vibrio cholerae* y su entorno acuático, así como su capacidad de supervivencia en condiciones desafiantes, lo que tiene implicaciones significativas en la epidemiología y el control del cólera.

Las interacciones entre los vibrios y los copépodos se ven afectadas por variables ambientales.^(61,62) Se ha demostrado que la salinidad de 15 ‰ y las temperaturas que oscilan entre 25 y 30 °C son importantes para influir en la adhesión de *Vibrio cholerae* a los copépodos.⁽⁶³⁾ Es probable que exista un efecto sinérgico entre el fitoplancton y el zooplancton en la colonización de la quitina por parte de *Vibrio cholerae*, ya que un pH alcalino de 8,5 a menudo se asocia con floraciones de algas y también tiene un efecto positivo en la adhesión de *Vibrio cholerae* a los copépodos.⁽⁶⁴⁾ Los copépodos vivos en microcosmos pueden proteger a las bacterias sensibles a salinidades más bajas (menos de 0,5 ‰) y pH.⁽⁶⁵⁾

Recientemente se ha propuesto un modelo jerárquico que define el papel de variables ambientales y climáticas en los brotes de cólera.^(66,67) En la actualidad, las principales regiones geográficas de endemia del cólera incluyen áreas costeras que rodean la Bahía de Bengala, Bangladesh, el subcontinente indio, África y la costa de América Latina. En estas regiones, es probable que los mismos factores físicos o ambientales expliquen los patrones de la enfermedad. La luz solar, la temperatura y los nutrientes, además de afectar el crecimiento de *Vibrio cholerae*, influyen en el crecimiento del fitoplancton y las

plantas acuáticas; estos, a su vez, alteran el contenido de O_2 y CO_2 disueltos en el agua y, por lo tanto, el pH del agua circundante. Los resultados obtenidos de estudios realizados en una región endémica de cólera⁽⁶⁸⁾ respaldan la hipótesis^(68,69,70) de que los copépodos desempeñan un papel importante en la supervivencia, multiplicación y transmisión de *Vibrio cholerae* y vibrios relacionados en el entorno acuático natural.⁽⁷¹⁾

Cuando los seres humanos ingieren las bacterias del cólera, es posible que no desarrollen la enfermedad, ya que se requiere una carga bacteriana considerable, alrededor de un millón de bacterias, para desencadenar los síntomas. Sin embargo, aunque no se enfermen, aún pueden transmitir la enfermedad a través de las heces, lo que significa que el cólera generalmente no se transmite mediante el contacto casual entre personas. La mayoría de las personas expuestas al *Vibrio cholerae* no presentan síntomas y pueden eliminar la bacteria en las heces durante un periodo de 7 a 14 días, durante el cual pueden contagiar a otros a través del agua contaminada.⁽⁷²⁾

Al ser ingerido, el *Vibrio cholerae* se encuentra con un ambiente totalmente distinto en el intestino humano, donde abundan las sales biliares y otros compuestos. Estas condiciones activan los genes de virulencia característicos en el genoma del *Vibrio cholerae*, le permiten sobrevivir y replicarse en el intestino humano.⁽⁷³⁾

El espectro antigénico del *Vibrio cholerae* está compuesto por varios antígenos, entre los que se encuentran el antígeno H (flagelar) y el antígeno O (somático), específicamente el antígeno O1, que es predominante en las epidemias asiáticas. También se ha identificado el antígeno O139 en algunas epidemias. Otros antígenos importantes incluyen la toxina colérica, principal factor responsable de los síntomas de la enfermedad, el lipopolisacárido (LPS), que constituye una barrera protectora fundamental para el *Vibrio cholerae*, y el TCP (Toxin Corregulated Pili), que se cree el principal factor de colonización junto con la HSAM (Mannose Sensitive Hemagglutinin Associated).

Además de la toxina colérica, existen otros antígenos que pueden contribuir a la reatogenicidad residual observada en cepas de *Vibrio cholerae* que han mutado y carecen del gen que codifica para la toxina colérica. Estos antígenos incluyen la toxina ECA (Accessory Choleric Enterotoxin), que induce los canales de iones; la toxina TOZ (Zonula Occludens Toxin), que aumenta la permeabilidad de la mucosa intestinal afectando las uniones estrechas entre las células epiteliales; y otras como PEC (Core Encoded Pili), la HAS (Hemagglutina Soluble) y las hemolisinas. La enterotoxina colérica es una proteína compuesta por dos subunidades, A y B, que causan importantes pérdidas de electrolitos como sodio, cloro y bicarbonato, lo que resulta en un cuadro diarreico secretorio al alojarse en el intestino delgado donde prolifera.^(74,75,76) Estas siglas son universales.

Factores de riesgo

En cuanto a los factores de riesgo que influyen en la aparición del cólera, algunos de los más importantes son:^(75,77,78,79,80,81)

- Malas condiciones de higiene. Son frecuentes en campos de refugiados, países empobrecidos y zonas devastadas por la guerra, el hambre y desastres naturales, donde las condiciones de higiene son extremadamente precarias. El resurgimiento del cólera



se ha observado en paralelo con el aumento de grupos de población vulnerables que viven en condiciones de falta de higiene.

- Reducción o falta de ácido gástrico (hipoclorhidria o aclorhidria). La bacteria del cólera no puede sobrevivir en un ambiente ácido. Si el ácido gástrico está disminuido o ausente, es más probable que la bacteria alcance el intestino y produzca sus efectos tóxicos. La hipoclorhidria estomacal, el uso de antiácidos y los inhibidores de la bomba de protones incrementan el riesgo de infección por cólera y predisponen a una enfermedad más severa debido a la acidez gástrica reducida. El ácido gástrico normalmente actúa como una primera línea de defensa contra las infecciones, evitando la colonización bacteriana. Por lo tanto, las personas con niveles bajos de ácido gástrico, como los niños y aquellos que toman antiácidos, bloqueadores H_2 o inhibidores de la bomba de protones, tienen un mayor riesgo de contraer cólera.
- Exposición a la bacteria. Las personas que conviven o se relacionan con alguien que padece la enfermedad tienen un mayor riesgo de contraerla.
- Grupo sanguíneo O. Las personas con grupo sanguíneo O tienen el doble de posibilidades de padecer cólera en comparación con aquellos de otros grupos sanguíneos, aunque las razones exactas no son claras.
- Consumo de mariscos crudos o poco cocidos. La ingestión de mariscos provenientes de aguas contaminadas aumenta el riesgo de enfermar.
- Abandono de la lactancia materna. La leche materna contiene anticuerpos, como la inmunoglobulina A secretoria intestinal, que pueden prevenir la invasión de los vibriones a la mucosa intestinal y neutralizar o prevenir la acción de la toxina del cólera.
- Malnutrición. El cólera es más frecuente en áreas donde la población no tiene acceso a una nutrición adecuada y está asociado con una disminución de la inmunidad.
- Microbioma individual. Un nuevo estudio ha descubierto un mecanismo molecular que podría explicar cómo el microbioma de una persona influye en su resistencia al cólera. Se ha demostrado que las comunidades microbianas “saludables” son resistentes a la infección por *Vibrio cholerae*. Se ha observado que la comunidad disbiótica posdesnutrición/posdiarreica es altamente vulnerable a infecciones posteriores. Por ejemplo, la bacteria *Blautia obeum* puede suprimir la virulencia de *Vibrio cholerae* a través de mecanismos enzimáticos que degradan moléculas inductoras de virulencia producidas por el huésped, lo que ayuda a suprimir la activación y colonización de genes de virulencia de *Vibrio cholerae*.⁽⁸²⁾

El microbioma intestinal desempeña un papel crucial en la patogénesis de *Vibrio cholerae*, interactuando con diversos aspectos de su ciclo de vida y enfermedad. Cuando *Vibrio cholerae* persiste en reservorios ambientales, como biopelículas, estas promueven su supervivencia en el medio ambiente y protegen contra las barreras ácidas gástricas del huésped durante la infección. Al entrar en comunidades humanas, *Vibrio cholerae* experimenta cambios genéticos coordinados influenciados por factores ambientales como la bilis, el pH y el moco, los cuales están modulados por el metabolismo de las bacterias intestinales.

Estos cambios regulan la expresión de factores de virulencia cruciales, como la toxina del cólera y el pilus corregulado por toxina, que son necesarios para causar diarrea y colonización, respectivamente. Durante las primeras etapas de la infección, *Vibrio cholerae* se

dispersa de las biopelículas y exhibe una baja densidad celular, lo que activa la expresión de genes de virulencia. Sin embargo, la interacción con moléculas derivadas de los comensales intestinales puede subvertir este proceso regulador.

Conforme *Vibrio cholerae* prolifera, los cambios ambientales en el intestino promovidos por la diarrea y otros factores, junto con la actividad de secreción tipo VI y la competencia por nutrientes, contribuyen a la eliminación de microbios competidores. Durante la infección tardía, la alta densidad de células de *Vibrio cholerae* y de moléculas sensibles al quórum lleva a la represión de la virulencia y a la regulación positiva de los factores asociados con el desprendimiento de la mucosa intestinal y la diseminación al medio ambiente.

La inmunidad del huésped, ya sea adquirida por infección previa o por vacunación oral,⁽⁸²⁾ puede modular la susceptibilidad a la infección por *Vibrio cholerae* diseminado en huéspedes posteriores. La diversidad del microbioma intestinal y sus funciones metabólicas determinan varios aspectos del ciclo de vida de *Vibrio cholerae*, incluida la expresión genética coordinada en diferentes fases de la infección, la competencia y la persistencia in vivo, así como la respuesta inmune. La variabilidad entre individuos en el microbioma intestinal y sus funciones bioquímicas puede influir en el comportamiento de *Vibrio cholerae* en las poblaciones humanas (fig. 1.2).

Los microbiomas intestinales disbióticos, aquellos que se encuentran desequilibrados o alterados, son particularmente susceptibles a la colonización por *Vibrio cholerae*, el agente causante del cólera.⁽⁸³⁾ Sin embargo, la resistencia a este y otros patógenos puede restablecerse mediante un procedimiento conocido como trasplante de microbioma.

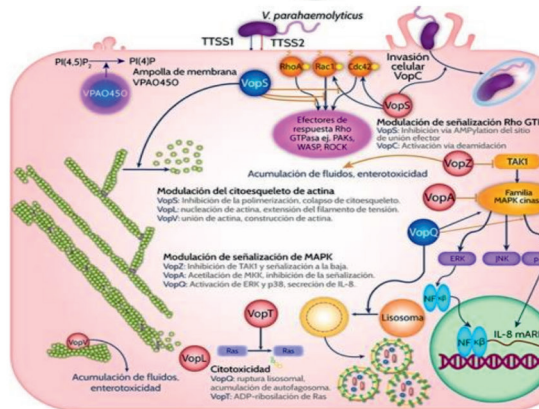
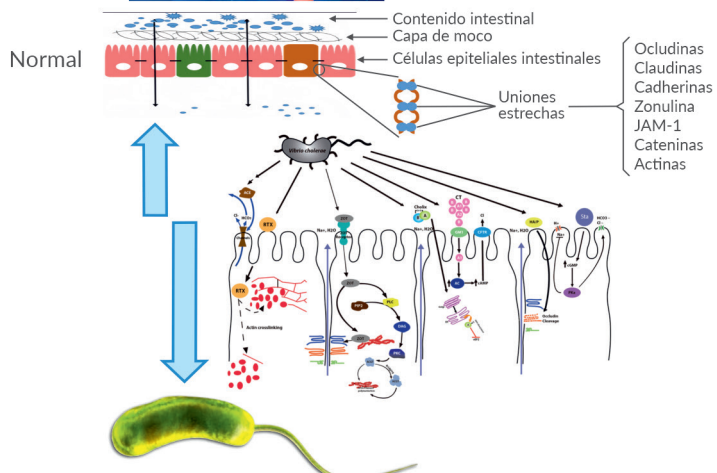
Este enfoque terapéutico implica la introducción de una comunidad microbiana saludable en el intestino del paciente, con el objetivo de restaurar el equilibrio y la funcionalidad del microbioma intestinal y, por ende, fortalecer la capacidad del huésped para combatir la infección por *Vibrio cholerae*.

Interacción dependiente del sistema de secreción tipo VI (T6SS), la microbiota intestinal y *Vibrio Cholerae*. El sistema de secreción tipo VI (T6SS) es una estructura proteica con forma de jeringa que interfiere con la función celular al inyectar efectores tóxicos, afectando tanto a procariontes como a eucariontes, e incluso puede causar la lisis de células susceptibles. Se estima que hasta el 25 % de las bacterias gramnegativas, incluso *Vibrio cholerae*, poseen el T6SS. En este, el T6SS consta de varias proteínas, que incluyen proteínas de sustrato, una envoltura tubular, proteínas de la envoltura y la proteína VgrG, responsable de perforar las células receptoras. La función del T6SS de *Vibrio cholerae* depende de la contracción de su proteína VipA/VipB. Las células susceptibles pueden protegerse de los efectos tóxicos del T6SS mediante la producción de proteínas inmunes o polisacáridos extracelulares. Estos mecanismos de protección ayudan a explicar por qué algunos microorganismos intestinales son menos vulnerables a los ataques del T6SS.⁽⁷⁵⁾

En la actualidad, el concepto integrador del proyecto Una Salud (fig. 1.3) ofrece una perspectiva holística que relaciona estrechamente diversos aspectos del medio ambiente, la vida animal, la vegetación y la respuesta inmunitaria del individuo con la formación y el mantenimiento de la microbiota intestinal, lo que se traduce con un enfoque multidisciplinario en el proceso salud-enfermedad.⁽⁸⁴⁾



Intestino saludable



Intestino permeable

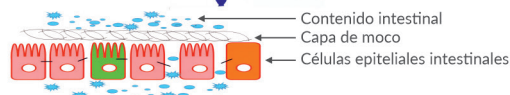


Fig. 1.2. Disbiosis intestinal causada por el *Vibrio cholerae* en el intestino sano.

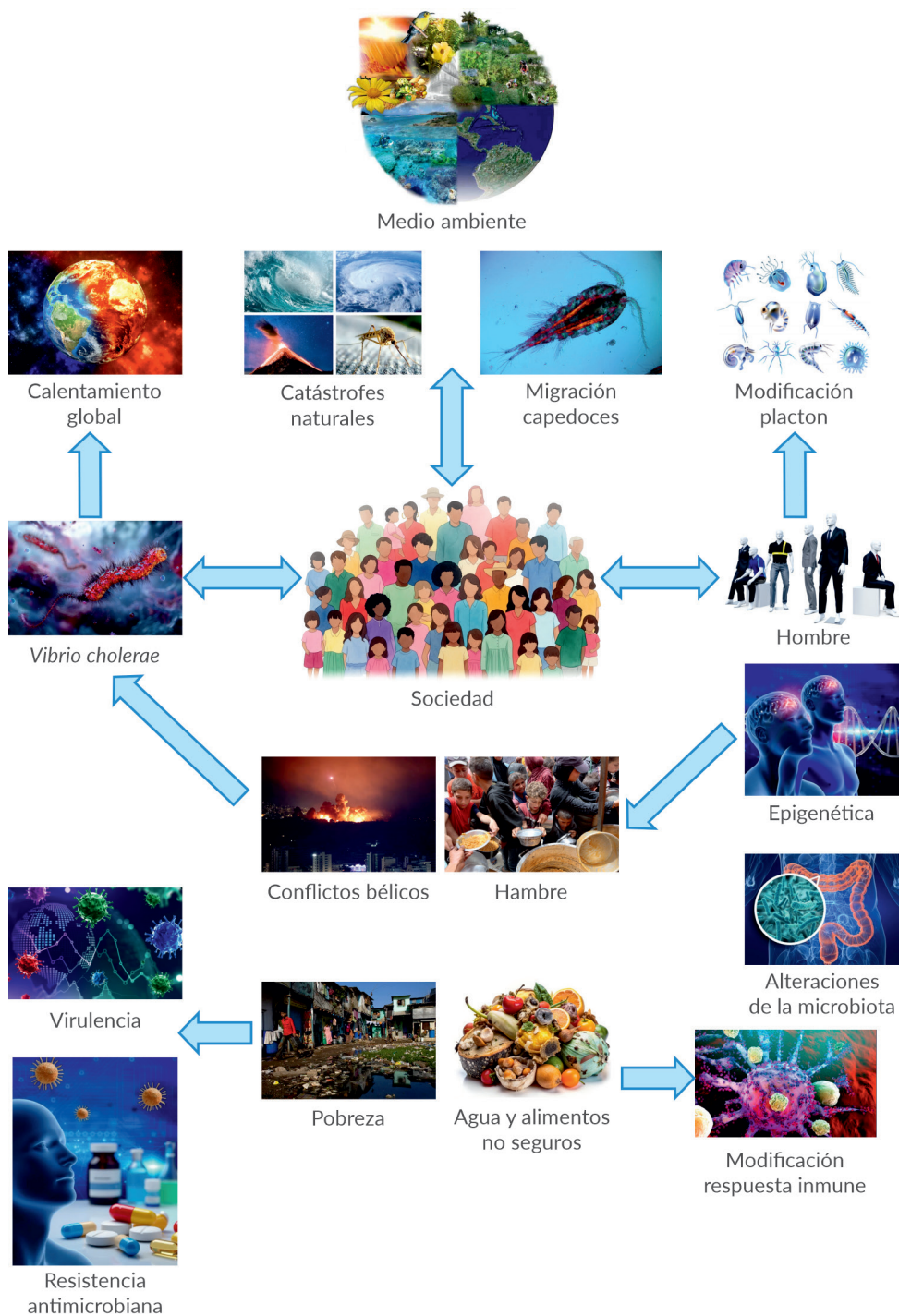


Fig. 1.3. Proyecto Una Salud.

Manifestaciones clínicas y complicaciones

La enfermedad se caracteriza por un periodo de incubación que generalmente oscila entre las 12 y las 24 h, con una media de alrededor de 10 h. Sin embargo, se han documentado casos con periodos de incubación más cortos o más prolongados, lo que aumenta el riesgo de brotes explosivos y un rápido aumento en el número de casos.

La mayoría de las infecciones por *Vibrio cholerae* (aproximadamente el 75 %) son asintomáticas, aunque pueden presentarse como cuadros difusos de diarrea en algunas ocasiones. Los casos sintomáticos agudos y graves se caracterizan por diarreas líquidas abundantes, de tipo secretorio, con aspecto característico de agua de arroz y fuerte olor a pescado. Estas diarreas pueden estar acompañadas de vómitos y calambres musculares, incluyendo dolor abdominal. Aproximadamente el 5 % de los casos evoluciona hacia formas graves de la enfermedad, con deshidratación y manifestaciones de hipovolemia, lo que puede conducir a un desenlace fatal en cuestión de horas si no se brinda un tratamiento oportuno y adecuado.^(15,85)

La presentación clínica del cólera puede variar, pero suele caracterizarse por una ausencia frecuente de fiebre. Sin embargo, después de unas pocas horas, especialmente en niños pequeños, se desarrolla deshidratación, generalmente isotónica. Los signos clásicos incluyen pérdida de turgencia de la piel, signo del pliegue, ojos hundidos, sequedad de las mucosas, fontanela deprimida en lactantes, taquicardia e hipotensión. En ausencia de un tratamiento adecuado, pueden surgir complicaciones graves como acidosis metabólica, evidenciada por la típica respiración de Kussmaul, desequilibrios electrolíticos como hipokaliemia o hiperkaliemia con alteraciones electrocardiográficas características, íleo paralítico e insuficiencia renal terminal. Rápidamente, el niño puede desarrollar *shock* hipovolémico, hipoglucemia, coma y convulsiones.^(15,85,86,87,88,89)

La forma "seca" del cólera es menos común y difícil de diagnosticar. En esta variante, hay una evacuación escasa de heces debido a la acumulación de fluidos en la luz intestinal.⁽⁹⁰⁾

El cólera, especialmente en su forma epidémica, conlleva una alta tasa de letalidad, que generalmente se manifiesta en dos momentos bien definidos. El primero ocurre con la deshidratación aguda y el *shock* hipovolémico, poco después del inicio de las diarreas. Por lo tanto, es crucial que cualquier paciente con diarrea abundante busque atención médica de inmediato. El segundo momento ocurre cuando se presenta fallo renal agudo, que suele ocurrir después de muchas horas sin una rehidratación adecuada y sin la sospecha de su presencia.^(91,92) El fallo renal agudo, con necrosis tubular aguda, es principalmente consecuencia de un tratamiento inadecuado en estados de deshidratación. En los niños, el agotamiento de las reservas de glucógeno y una gluconeogénesis inadecuada pueden provocar síntomas graves como hipoglucemia o coma. Es esencial abordar estos síntomas de manera rápida y eficaz para reducir la morbilidad y mortalidad asociadas al cólera.^(93,94)



Prevención

La prevención del cólera y la reducción de la mortalidad asociada requieren un enfoque multidisciplinario que aborde varios aspectos clave. Esto incluye la vigilancia clínica, el tratamiento del agua, el saneamiento y la higiene, la movilización social, el tratamiento oportuno de los pacientes, la vacunación oral y la seguridad alimentaria, así como la promoción de la lactancia materna.⁽⁹⁵⁾

Las intervenciones de la guía Agua, Saneamiento e Higiene, WASH (por sus siglas en inglés: Water, Sanitation and Hygiene) desempeñan un papel fundamental en la prevención del cólera al abordar las diversas vías de transmisión y proporcionar una protección integral a los beneficiarios. Estas intervenciones se dividen en tres categorías principales:

- Agua: Se enfoca en garantizar la desinfección adecuada del agua, el tratamiento de las fuentes de agua contaminadas y el tratamiento doméstico del agua con cloro, complementado con otros métodos de desinfección cuando sea necesario.
- Saneamiento: El objetivo de los programas de saneamiento es interrumpir la transmisión del cólera al aislar las heces del medio ambiente. Esto se logra mediante enfoques basados en la producción, como la construcción de letrinas, o mediante enfoques basados en la comunidad que promueven prácticas seguras de eliminación de desechos.^(36, 67)
- Higiene: Se centra en la promoción de prácticas de higiene adecuadas, la distribución de kits de higiene que contienen elementos esenciales como jabón y materiales para el lavado de manos, la mejora del entorno y la promoción de hábitos higiénicos.

Estas intervenciones deben implementarse de manera coordinada y sostenible en comunidades afectadas y en riesgo de brotes de cólera para garantizar una prevención efectiva y reducir la carga de la enfermedad. La colaboración entre diferentes sectores y la participación activa de la comunidad son fundamentales para el éxito de estas medidas preventivas.

La efectividad y el impacto relativo de cada intervención de WASH por separado continúan siendo motivo de debate y controversia. La evaluación del impacto de estas intervenciones enfrenta desafíos logísticos y prácticos, así como limitaciones derivadas de la falta de capacitación y conciencia en la población sobre prácticas de higiene adecuadas.^(96,97)

La lactancia materna desempeña un papel importante en la prevención del cólera debido a su contenido de grandes concentraciones de inmunoglobulina A (IgA), que proporciona inmunidad intestinal local contra la enfermedad.⁽⁹⁸⁾

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha explorado nuevas estrategias complementarias a las medidas tradicionales de prevención del cólera. La comprensión actual de la protección inmunitaria contra el cólera, resulta de la inmunidad intestinal local para su uso en el control del cólera tanto epidémico como endémico.



Se han desarrollado vacunas anticoléricas orales, como la CVD 103 HgR (Orochol), producida por el Instituto Suizo de Vacunas, y sus variantes tecnológicas, como la Shanchol de la India y la morc-vax de Vietnam. Estas vacunas, consideradas seguras y efectivas, han sido evaluadas positivamente por la OMS para su uso en brotes, epidemias y endemias de cólera. Se considera que estas estrategias de vacunación reactiva, junto con medidas higiénicas preventivas, pueden tener un efecto sinérgico en la erradicación o reducción de la morbilidad por el cólera.

La implementación de vacunas anticoléricas orales ha sido adoptada por varios países para inmunizar a las poblaciones en riesgo de sufrir brotes de cólera en contextos endémicos o epidémicos. Sin embargo, persisten interrogantes sobre diversos aspectos relacionados con la estrategia de vacunación masiva como medida de salud pública para prevenir y controlar los brotes.

Entre los aspectos que generan cuestionamientos se encuentran la logística involucrada en la distribución y administración de las vacunas, los costos asociados a la producción y adquisición de estas, la cronología adecuada para llevar a cabo las campañas de vacunación, la capacidad de producción suficiente para cubrir las necesidades de las poblaciones expuestas, y los criterios para determinar cuándo y dónde implementar la vacunación masiva como estrategia prioritaria.

Estos aspectos requieren una cuidadosa consideración y planificación por parte de los responsables de la salud pública y los organismos internacionales, con el fin de optimizar los recursos disponibles y garantizar la eficacia de las intervenciones destinadas a prevenir y controlar los brotes de cólera. La investigación continua en este campo es fundamental para abordar estas interrogantes y mejorar la eficacia de las estrategias de vacunación en la lucha contra el cólera.^(85,99,100)

Vacunas orales contra el cólera

Observaciones anteriores realizadas por Koch y sus colegas en la década de 1880 revelaron que las personas que habían tenido cólera estaban protegidas contra infecciones subsiguientes durante la misma epidemia, lo que sugiere que se había desarrollado algún tipo de inmunidad adquirida de forma natural (Pollitzer y Burrows, 1955). La primera vacuna contra el cólera fue desarrollada por Ferran en 1885 y utilizada en campañas de vacunación masiva en España (Pollitzer y Burrows, 1955; Mukerjee, 1963). Aunque se utilizaron previamente variaciones de vacunas bacterianas de células completas (WC) administradas parenteralmente, nunca fueron recomendadas por la OMS debido a su eficacia limitada y corta duración de protección.

Entre 1920 y 1930, se realizaron ensayos de campo en la India sobre el uso de la bilivacuna, una tableta comercialmente preparada que contenía 70 mil millones de organismos secos de *Vibrio cholerae*. Se administraron tres dosis en tres días sucesivos. Aunque la bilivacuna demostró proporcionar protección contra el cólera, se consideró inferior a la vacuna parenteral.⁽¹⁰¹⁾



Estudios posteriores revelaron que la estimulación de las células inmunitarias intestinales a través de la vía oral producía respuestas de anticuerpos intestinales que podrían resultar en una protección superior contra infecciones entéricas, incluido el cólera. A medida que aumentó la comprensión de la inmunidad intestinal, ocurrió un cambio en el desarrollo de vacunas de administración oral en la década de 1980.^(99,101)

Inmunidad y desarrollo de las vacunas

Estudios epidemiológicos en Bangladesh respaldan la idea de que la protección ocurre después de la infección por cólera. Una infección lo suficientemente grave como para requerir tratamiento en un centro de atención médica redujo el riesgo de infección clínica subsiguiente en aproximadamente un 90 %. Estos revelaron que una infección inicial con vibrios clásicos de los serotipos Inaba u Ogawa resultó en una protección del 100 % contra el desafío subsiguiente de vibrios clásicos de serotipos heterólogos u homólogos. Sin embargo, una infección inicial con vibrios El Tor resultó en solo un 90 % de protección contra el desafío subsiguiente de vibrios. Los estudios revelaron que las infecciones con El Tor Inaba protegieron contra infecciones subsiguientes por serotipo Inaba u Ogawa; sin embargo, las infecciones de El Tor Ogawa no proporcionaron protección contra infecciones subsiguientes de Inaba. Además, no se observó protección cruzada entre *Vibrio cholerae* O1 y O139. Estos hallazgos tienen implicaciones sobre las cepas incluidas en las vacunas contra el cólera.^(101,102,103)

Se cree que los anticuerpos de inmunoglobulina A (IgA) secretados a nivel mucoso contra *Vibrio cholerae*, principalmente dirigidos contra el lipopolisacárido (LPS) y la toxina colérica (CT), confieren inmunidad contra el cólera. Aunque se cree que la inmunidad anti-CT es de menor importancia que la inmunidad antibacteriana, es probable que trabajen de manera sinérgica para proteger contra el cólera. La presencia de una fuerte inmunidad antibacteriana que interfiere con la supervivencia y el crecimiento de los vibrios en el intestino es evidente a partir del aislamiento esporádico de vibrios de las heces de voluntarios vuelto a desafiar.

No existe un correlato de protección para el cólera. De manera similar, no existe un modelo animal confiable que se pueda utilizar para medir o predecir la potencia de la vacuna oral anticolérica en humanos. La IgA secretora intestinal es probablemente el mejor predictor de protección; sin embargo, esto no es práctico en ensayos clínicos. En su lugar, se utilizaron anticuerpos vibriocidas séricos como un indicador de la respuesta inmune intestinal cuando el antígeno se administraba por vía oral. Dado que las respuestas vibriocidas se ven afectadas por la exposición previa a la enfermedad, se observan títulos basales más altos entre las personas que residen en áreas endémicas de cólera. Por lo tanto, las respuestas vibriocidas no pueden usarse para predecir el nivel de protección brindado por las vacunas. En ausencia de un correlato de protección confiable, la evaluación de nuevas vacunas requiere grandes ensayos clínicos controlados y aleatorizados de eficacia.



Uso actual de las vacunas anticoléricas inactivadas

Las vacunas anticoléricas inactivadas (OCV)⁽¹⁰⁴⁾ han estado disponibles durante más de dos décadas, pero su uso se ha limitado principalmente a viajeros de países desarrollados que van a áreas de riesgo de cólera. Aparte de Vietnam, las poblaciones más en riesgo no tienen la opción de vacunarse dentro del sistema de salud pública de sus países. Por ejemplo, durante el gran brote de cólera en Haití, se utilizaron varios obstáculos para defender una decisión de no vacunar poco después de que comenzara el brote, pero no sin cierta disidencia.

Los argumentos en contra de la vacunación no son insuperables, incluido el uso de la vacuna anticolérica inactivada durante los brotes. De hecho, Médicos Sin Fronteras (MSF) llevó a cabo otra campaña en campamentos de refugiados y comunidades en Sudán del Sur con alrededor de 132 000 personas utilizando Shanchol, y el Ministerio de Salud de Haití vacunó a alrededor de 80 000 personas. Aunque estos desarrollos son bienvenidos, hay una capacidad limitada para la producción de vacunas. Actualmente, solo hay dos vacunas precalificadas por la OMS. La NRA de Vietnam necesita ser reconocida por la OMS antes de que Vabiotech pueda solicitar la precalificación de la OMS. No está claro si Oravacs será licenciada en otros lugares, pero actualmente esta vacuna atiende al mercado de viajes y ha sido adquirida por el gobierno chino tras el terremoto en el oeste de China en 2008. Puede ser necesario contar con nuevos fabricantes para satisfacer la demanda esperada, ya que se ha establecido una reserva de vacunas contra el cólera. Según la resolución de la OMS para fortalecer los esfuerzos de vigilancia y control del cólera, esta reserva de vacunas cuenta con 2 millones de dosis y puede ser utilizada por los países principalmente como respuesta a epidemias, junto con medidas establecidas para el control. Esta reserva está gestionada por el Grupo Coordinador Internacional de la OCV para la provisión de vacunas y está compuesto por representantes de Médicos Sin Fronteras, la Federación Internacional de Sociedades de la Cruz Roja y de la Media Luna Roja, UNICEF y la OMS.

Finalmente, aunque ahora está disponible una vacuna contra el cólera, que es menos costosa pero efectiva, es importante una formulación de dosis única de Shanchol que proporcione protección, especialmente para el control de brotes. A partir de los estudios de inmunogenicidad realizados en Kolkata, es factible que, en áreas endémicas de cólera, una sola dosis de Shanchol pueda proteger contra la enfermedad. Se espera que este estudio, que evalúa la protección conferida por una sola dosis de Shanchol, comience pronto en Bangladesh.

En resumen, la última década ha presenciado un aumento en el número y la magnitud de los brotes de cólera. La adición de vacunas contra el cólera al arsenal establecido contra esta enfermedad será importante para reducir su morbilidad y mortalidad. Datos recientes muestran que la vacuna es segura, factible de usar incluso en circunstancias difíciles y proporciona protección en diversos entornos. Los países con transmisión continua de cólera deberían considerar su uso en sus programas de salud pública, identificando áreas y poblaciones objetivo que se beneficiarán del uso de las vacunas. Se necesitará desarrollar estrategias que faciliten la accesibilidad y el uso de estas vacunas.⁽¹⁰⁴⁾



Tratamiento

El tratamiento del cólera se centra en la reposición hidroelectrolítica, esta medida fundamental debe iniciarse tan pronto como se sospeche la aparición de la enfermedad. Se recomienda la administración de sales de rehidratación oral ajustadas según la edad, peso, superficie corporal y grado de deshidratación del paciente. En casos graves, puede ser necesario recurrir a la rehidratación endovenosa con soluciones que contengan electrolitos, preferiblemente utilizando la solución Lactoringer para corregir el desequilibrio ácido-básico aunque no se descarta el uso de solución salina.^(105,106,107)

En relación con el uso de antibióticos, se recomienda su administración a todos los pacientes con sospecha de cólera, preferiblemente por vía oral. Las opciones aceptadas internacionalmente varían según la edad del paciente. Para menores de 8 años: primera opción: azitromicina 20 mg/kg vía oral en dosis única, segunda opción: doxiciclina 6 mg/kg vía oral en dosis única; tercera opción: eritromicina 12,5 mg/kg cada 6 h, vía oral, durante tres días. Para mayores de 8 años y adultos: primera opción: doxiciclina 300 mg en dosis única; segunda opción: azitromicina 1 g por vía oral, dosis única.⁽¹⁰⁸⁾

En Cuba, se recomendó utilizar azitromicina a 20 mg/kg/día (dosis única) en la edad pediátrica y como segunda opción ciprofloxacino intravenoso en pacientes que presentaron vómitos, según las recomendaciones internacionales.^(109,110)

Es importante destacar que el tratamiento con antibióticos debe ser complementario a la reposición hidroelectrolítica y no debe retrasarse, a fin de reducir la duración y gravedad de la enfermedad, así como prevenir complicaciones.

Los informes recientes han puesto de manifiesto un preocupante aumento de la resistencia antimicrobiana a nivel global entre los aislamientos de *Vibrio cholerae* frente a antibióticos de uso común, como la ampicilina, quinolonas, ciprofloxacina, tetraciclina y trimetoprim/sulfametoxazol. Esta resistencia se atribuye a diversos mecanismos, que incluyen la producción de betalactamasas de espectro extendido, mutaciones cromosómicas, presencia de bombas de eflujo y adquisición de genes de resistencia por transferencia horizontal. Este fenómeno ha generado serios desafíos en el tratamiento de los pacientes con cólera.^(110,111)

Un estudio llevado a cabo por investigadores del Instituto Cubano de Medicina Tropical Pedro Kourí reveló resultados preocupantes relacionados con la resistencia antimicrobiana frente a trimetoprim-sulfametoxazol, similares a los informados en varias regiones de Asia, África y otras partes de América. Este antimicrobiano ha mostrado una alta incidencia de resistencia, lo que limita aún más las opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento del cólera.⁽¹¹¹⁾

Además, se ha demostrado la presencia de al menos un factor de virulencia en cepas de *Vibrio cholerae* procedentes de muestras de heces. Se observó que la hemolisina y la gelatinasa (100 %) fueron los factores más frecuentes, seguidos por la DNasa (78,8 %) y la lecitinasa (80 %). Estos hallazgos subrayan la importancia de monitorear continuamente la resistencia antimicrobiana y comprender los mecanismos de virulencia de *Vibrio cholerae* para mejorar las estrategias de tratamiento y control de la enfermedad.



Los estudios recientes han revelado que la modificación de la flora intestinal debido al uso de antimicrobianos puede aumentar la susceptibilidad a las infecciones al afectar el microbioma intestinal. Esta alteración tiene un impacto significativo en la regulación de genes de virulencia, metabolismo y modulación de la respuesta inmunitaria del huésped durante la infección por cólera. Comprender estos cambios es crucial para el desarrollo de enfoques profilácticos y terapéuticos efectivos en el control de esta enfermedad.⁽¹⁰⁸⁾

En resumen, la resistencia individual a la infección por cólera no solo depende de la virulencia del microorganismo, sino también de su interacción con el medio ambiente y el huésped, incluidos los factores innatos del huésped y la inmunidad adquirida mediante infecciones previas o vacunación. Es fundamental considerar estos aspectos tanto en la prevención como en el tratamiento del cólera.^(83,111)

Predicción y factores pronósticos

El concepto de pronóstico se refiere a los posibles eventos que pueden ocurrir durante el curso de una enfermedad y la probabilidad de que ocurran.⁽³³⁾

Los factores pronósticos son aquellos que predicen cómo se desarrollará una enfermedad una vez que está presente.⁽¹¹²⁾ Estos factores pueden ser biomarcadores, síntomas, comportamientos de salud, características psicosociales u otros datos medibles asociados con un resultado futuro.⁽¹¹³⁾ Estos factores son fundamentales para comprender y prever el curso clínico de una enfermedad, así como para definir diagnósticos y explorar opciones terapéuticas. Identificar estos factores es especialmente importante para la prevención secundaria y terciaria de enfermedades.

En la estimación del riesgo, el resultado final de interés es la presencia de una enfermedad específica. En cambio, en la estimación del pronóstico, el resultado final puede incluir la muerte, la recurrencia de la enfermedad, la discapacidad o las complicaciones, entre otros.

Un solo factor pronóstico suele ser limitado para prever el curso de una enfermedad o guiar las opciones de tratamiento. Por lo tanto, es necesario desarrollar modelos pronósticos que combinen múltiples factores para una evaluación más precisa y completa del pronóstico de una enfermedad.

Para estimar el riesgo, se busca la presencia de una enfermedad específica como resultado final. En contraste, para evaluar el pronóstico, se consideran variables finales como la muerte, la recurrencia del proceso, la invalidez o las complicaciones, entre otras.

Dado que un solo factor pronóstico suele ser insuficiente para ampliar las opciones de tratamiento, se requiere el desarrollo de modelos pronósticos que integren múltiples factores. Estos modelos permiten combinar diversas variables para obtener una evaluación más precisa del pronóstico de un paciente.



El conocimiento sobre los factores pronósticos ha dado lugar al desarrollo de índices pronósticos, que son escalas diseñadas para integrar toda la información relevante sobre un paciente. Estos índices asignan un peso relativo a cada aspecto en función de su importancia para generar un número que refleje el pronóstico del paciente. Esto ayuda a los médicos a tener una visión global del pronóstico del paciente y a tomar decisiones clínicas fundamentadas. Sin embargo, antes de elaborar un índice pronóstico, es necesario construir un modelo pronóstico que sirva como base para la evaluación integral del paciente.⁽¹¹⁴⁾

Modelo pronóstico

Un modelo pronóstico, también conocido como modelo predictivo, es una combinación formal de múltiples predictores con diferentes niveles de riesgo que se asocian a un resultado final, y que pueden ser calculados de forma individual para cada paciente.

El uso de modelos pronósticos para realizar predicciones en pacientes ofrece una mayor precisión en comparación con los grupos de riesgo, ya que informan sobre decisiones terapéuticas y permiten realizar estratificaciones de riesgo de gravedad. A pesar de estas ventajas, los modelos pronósticos son poco utilizados en la práctica médica.

Algunos aspectos teóricos y metodológicos son importantes para la identificación de factores pronósticos y la elaboración del modelo. La regresión logística es una técnica estadística comúnmente utilizada en este contexto, ya que permite el uso de múltiples variables con relativamente pocos casos. Sin embargo, se deben considerar ciertas precauciones.

Se ha sugerido que el número de sujetos necesarios para utilizar la regresión logística sin problemas debe ser superior a 10 veces ($k+1$), donde k es el número de variables explicativas. Por lo tanto, si se introducen interacciones o variables dummy, el tamaño de la muestra debe aumentar. Además, es importante tener en cuenta que cuando las variables explicativas son cuantitativas continuas, puede existir el riesgo de que los cambios sean intrascendentes o no constantes a lo largo del rango de valores de la variable. En estos casos, puede ser necesario categorizar las variables.⁽¹¹⁵⁾

Cuando algunas de las variables independientes están altamente correlacionadas, los resultados obtenidos pueden no ser satisfactorios. Por esta razón, es crucial realizar un análisis previo univariado entre las distintas variables explicativas para identificar posibles correlaciones y tomar medidas para abordarlas adecuadamente.⁽⁹⁹⁾

El diseño de modelos predictivos requiere que se cumplan ciertas condiciones, entre las que se incluyen la calibración adecuada, la discriminación aceptable y la validación (especificidad predictiva).

La calibración implica comparar el número estimado de eventos según la probabilidad de que ocurran con el número real observado por grupos de pacientes. Para evaluar la

bondad de ajuste del modelo a los datos, se utiliza el estadístico de Ji Cuadrado de Hosmer y Lemeshow. Si la probabilidad asociada al estadístico de prueba es mayor que 0,05, se considera que el modelo se ajusta a los datos. La hipótesis nula establece que los valores pronosticados son iguales a los valores observados, mientras que la hipótesis alternativa sugiere lo contrario.

La discriminación se refiere a la capacidad del modelo para describir con precisión una predicción específica. Evalúa en qué medida el modelo distingue entre los pacientes que experimentan el evento y los que no. Para medir la discriminación, se utiliza el área bajo la curva ROC (por sus siglas en inglés: Receiver Operating Characteristic Curve). Un área ROC con valores por encima de 0,7 se considera aceptable para el modelo.

La validación de un modelo implica verificar en la práctica su capacidad predictiva, es decir, su capacidad de calibración y discriminación. Este proceso garantiza que el modelo pueda aplicarse de manera efectiva en situaciones reales y que sus predicciones sean confiables.

El valor de un método diagnóstico se evalúa en función de su sensibilidad, especificidad y valores predictivos. Idealmente, un método debería tener una sensibilidad y especificidad cercanas al 100 %, aunque esto es poco común. La sensibilidad indica la proporción de enfermos que el test puede detectar correctamente (resultados positivos), mientras que la especificidad indica la proporción de individuos sanos que son identificados correctamente como tales por el resultado negativo del test. Estas medidas son fundamentales para evaluar la capacidad discriminativa del método en relación con un criterio de referencia, considerado como el estándar de verdad.

El valor predictivo positivo indica la proporción de resultados válidos entre los resultados positivos del test, mientras que el valor predictivo negativo indica la proporción de resultados válidos entre los resultados negativos. El valor global del test representa la proporción de resultados válidos entre el total de pruebas realizadas. Los valores predictivos pueden variar según la prevalencia de la enfermedad, sin afectar la sensibilidad y especificidad del test. Su aceptabilidad depende de la patología en estudio y de las condiciones reales en la población donde se aplica.

Son aspectos importantes la validez interna y externa de un test. La validez interna se refiere a la capacidad del método para identificar correctamente la enfermedad, y está relacionada con la calidad inherente del método. La validez externa se basa en la capacidad del método para describir lo que realmente ocurre en la población y en las condiciones de la encuesta, con un rendimiento y representatividad adecuados. Es esencial que la interpretación de los resultados y el método de referencia se realicen de manera independiente para evitar la sobreestimación de su utilidad.⁽¹¹⁶⁾



Consideraciones finales

Las investigaciones sobre el cólera han sido amplias y han abarcado diferentes niveles geográficos, desde continentes hasta municipios, lo que ha permitido caracterizar la enfermedad e identificar factores de riesgo. Estos hallazgos han sido fundamentales para diseñar acciones y estrategias dirigidas a la eliminación del cólera y, como resultado, reducir su incidencia y mortalidad.

A pesar de los avances en la comprensión del cólera, hay varios aspectos en su estudio que aún requieren atención. Estos incluyen la historia natural de la enfermedad, los factores de riesgo, la clasificación actualizada, las manifestaciones clínicas, las complicaciones, así como las estrategias de prevención y tratamiento. Sin embargo, es igualmente crucial obtener información sobre los factores pronósticos que pueden ayudar a predecir la severidad y el curso clínico de la enfermedad.

Aunque existe una cantidad considerable de información sobre los aspectos iniciales del cólera, como los mencionados anteriormente, la investigación sobre los factores pronósticos es limitada. Se ha identificado un estudio realizado en Haití durante un periodo específico, que aborda los factores pronósticos para la severidad de la enfermedad. Esta brecha en el conocimiento resalta la necesidad de realizar más investigaciones en este campo para mejorar la capacidad de pronóstico y, en última instancia, mejorar el tratamiento del cólera.

Un nuevo análisis confirma un aumento de casos de cólera a nivel mundial. El 22 de septiembre de 2023 se emitió por la OMS un comunicado de prensa desde Ginebra, Suiza, en el que se señalaba que estadísticas exhaustivas de cólera para el año 2022, arrojan luz sobre la magnitud y la extensión del aumento continuo de casos.

No solo han ocurrido más brotes, sino que los brotes han sido más grandes. Siete países, Afganistán, Camerún, República Democrática del Congo, Malawi, Nigeria, Somalia y la República Árabe Siria, reportaron cada uno más de 10 000 casos sospechosos y confirmados. Cuanto mayor es el brote, más difícil suele ser controlarlo.⁽²³⁾

La mayor demanda de materiales para el cólera ha sido un desafío para los esfuerzos de control de la enfermedad a nivel mundial. Desde octubre de 2022, el Grupo Coordinador Internacional (GCI), organismo que gestiona los suministros de emergencia de vacunas, ha suspendido el régimen de vacunación estándar de dos dosis en las campañas de respuesta a brotes de cólera, en su lugar utiliza un enfoque de dosis única.

La Organización Mundial de la Salud actualizó la situación mundial del cólera para finales de abril, de manera que entre el primero de enero y el 30 de marzo de 2025 se han registrado 116 574 casos con 1514 fallecimientos en solamente 25 países en tres regiones de la OMS. La región africana es la de mayor número de casos, seguida

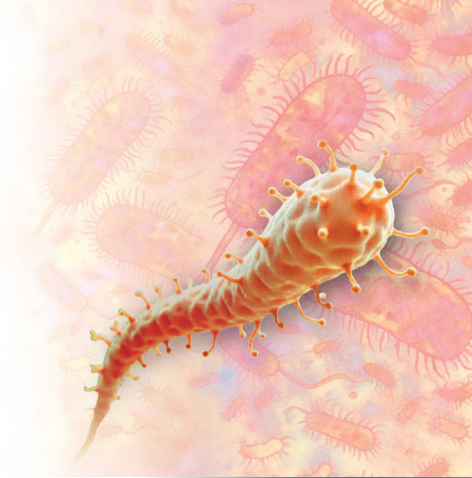


del Mediterráneo Este y del Sudeste de Asia. En marzo, el almacenamiento de dosis de vacuna para las situaciones de emergencia se ha estabilizado en 5,2 millones de dosis, aunque ha aumentado extraordinariamente la demanda global, lo que dificulta el control de los brotes epidémicos.

Recientemente, se ha intensificado, especialmente en áreas rurales y en aquellas que han sufrido inundaciones con malas infraestructuras sanitarias, el número y la intensidad de los brotes por los conflictos, los desastres naturales y el cambio climático. Los factores mencionados, que no respetan fronteras, hacen que el control sea cada vez más complejo.

La OMS está apoyando a los países para responder a los brotes de cólera de manera urgente mediante el fortalecimiento de la vigilancia de la salud pública, el manejo de casos y las medidas de prevención; proporciona suministros médicos esenciales; coordina despliegues de campo con socios; y apoya la comunicación de riesgos y la participación comunitaria.⁽¹¹⁷⁾





Capítulo 2

Modelo pronóstico de gravedad

El estudio realizado se enmarca en una doble taxonomía, donde el primero se adentra en lo observacional, descriptivo y transversal, mientras que el segundo se sumerge en lo analítico, mediante la exploración de casos y controles.

Estudio del comportamiento del cólera en la población pediátrica cubana

El escenario de esta investigación es el Hospital Pediátrico Docente Centro Habana, una institución emblemática dentro del panorama médico de la capital cubana. Ubicado en el municipio Cerro, colindante con los municipios Plaza y Centro Habana, este centro de salud infantil asume la responsabilidad de atender prioritariamente los municipios de Centro Habana, Habana Vieja y Habana del Este. No obstante, su relevancia trasciende las fronteras geográficas, ya que se erige como punto de referencia para pacientes procedentes de diversos rincones del país.

En el contexto del brote de cólera, este hospital fue llamado a cumplir una misión de envergadura: sirvió como centro receptor no solo para los pacientes de La Habana, sino también para aquellos remitidos desde las provincias Mayabeque y Artemisa. Las puertas del hospital se abrieron para acoger a aquellos que, aquejados por la sospecha clínica o epidemiológica de cólera, requerían atención inmediata. Para tal fin, se habilitaron dos áreas: una destinada a pacientes con sospecha de cólera, dotada de las medidas necesarias para el aislamiento y el manejo especializado, y otra para aquellos afectados por enfermedades diarreicas agudas de distinta etiología.

El universo de este estudio estuvo compuesto por un total de 159 niños en los que se aisló el *Vibrio cholerae* mediante coprocultivo, lo que confirmaba el caso de cólera. Estos niños fueron atendidos en la sala de pacientes con cólera del hospital durante el periodo comprendido entre enero de 2013 y diciembre de 2016. Además,

se utilizaron 300 casos adicionales de cólera en Manzanillo para validar el instrumento, sumaba así un total de 459 casos. No se llevó a cabo una selección muestral, en su lugar se trabajó con la totalidad del universo disponible.

Los datos utilizados en este estudio fueron liberados en el año 2019. Inicialmente se recopilaban del registro del hospital; sin embargo, también fueron incorporados en el análisis los datos confirmados por el Centro Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología de La Habana.

Para la inclusión de los casos en el estudio, se establecieron como criterios que los pacientes debían haber sido diagnosticados con cólera, con edades comprendidas entre 1 mes y 17 años, 11 meses y 29 días. Por otro lado, se excluyeron los casos que cumplieran con el criterio de tener un coprocultivo positivo para cólera, pero presentaban asociación con otros gérmenes enteropatógenos.

La definición y operacionalización de las variables se basó en una revisión exhaustiva de la literatura nacional e internacional sobre el tema. Además, se solicitó la opinión de un grupo de expertos de la Comisión Nacional Permanente de Enfermedades Transmisibles del Departamento de Epidemiología del Ministerio de Salud Pública, grupo compuesto por profesionales con amplia experiencia en microbiología, medicina interna, epidemiología, higiene, pediatría y otras áreas relacionadas con la enfermedad. Todos los miembros de esta comisión, que incluyen 7 doctores en ciencias y otros con títulos de maestría, cuentan con más de 10 años de experiencia en el campo.

Variables epidemiológicas utilizadas en la investigación

En el estudio epidemiológico, se analizaron diversas variables que proporcionan información relevante sobre la población estudiada y su susceptibilidad a la enfermedad.

Edad. Se clasificó en rangos específicos, considerando los años cumplidos al momento de la investigación. Esta clasificación permitió identificar posibles diferencias en la incidencia y gravedad de la enfermedad según la edad de los individuos.

Sexo biológico. Fue registrado para evaluar posibles disparidades en la prevalencia y presentación clínica de la enfermedad entre hombres y mujeres.

Estado nutricional. Se determinó mediante la evaluación del peso en relación con la talla. Se utilizó la tabla de percentiles de peso para la talla en niños menores de 8 años, mientras que se aplicó el índice de masa corporal (IMC) para niños mayores de esta edad y adolescentes. Esta variable proporcionó información importante sobre la posible asociación entre el estado nutricional y la susceptibilidad a la enfermedad.

Comorbilidades. Se refiere a los antecedentes patológicos personales que podrían influir en el pronóstico de la enfermedad; se incluyeron condiciones como hipertensión arterial, asma bronquial, diabetes *mellitus*, entre otras, lo que permitió evaluar su impacto en la evolución clínica de la enfermedad.

Presencia de aclorhidria o hipoclorhidria. Fue verificada para identificar pacientes con antecedentes de afecciones gástricas que podrían afectar la respuesta al tratamiento y



el pronóstico de la enfermedad. Esto se manifestó a través del uso de protectores gástricos o antiácidos. Además, se registró el grupo sanguíneo O de los pacientes, ya sea positivo o negativo, con el fin de explorar posibles asociaciones entre el tipo de grupo sanguíneo y la susceptibilidad a la enfermedad, así como su impacto en el pronóstico y la respuesta al tratamiento.

Variables sociodemográficas

En el análisis de las variables sociodemográficas, se examinaron aspectos relacionados con el entorno y las condiciones de vida de los pacientes, lo que proporcionó información valiosa sobre posibles **factores de riesgo y propagación del cólera**.

Contacto con un enfermo o portador sano de la enfermedad. Esta variable permitió identificar la transmisión intrafamiliar u otros tipos de contacto directo que pudiesen contribuir a la propagación del cólera.

Procedencia de una zona afectada por casos confirmados. Fue registrada para evaluar la relación entre la exposición ambiental y la incidencia de la enfermedad. Esta variable ayudó a identificar áreas geográficas con mayor riesgo de transmisión y a implementar medidas preventivas específicas.

Hacinamiento en el entorno del paciente. Definido como la presencia de más de dos personas por habitación según la información recopilada en la historia clínica, esta variable reveló condiciones de vida que podrían favorecer la propagación de la enfermedad en comunidades densamente pobladas.

Condiciones higiénico-ambientales. Fueron registradas para identificar factores ambientales que pudieran contribuir a la transmisión, como el fecalismo al aire libre o el mal manejo de residuos. Esta variable proporcionó información sobre el entorno sanitario en el que se desarrolla la enfermedad.

Consumo de alimentos en la calle. Esta variable permitió evaluar el papel del consumo de alimentos fuera del hogar durante los cinco días previos al inicio de los síntomas, como posible factor de riesgo para la adquisición de la enfermedad.

Variables clínicas

En el análisis de los pacientes ingresados en el estudio, se ha considerado una serie de variables clínicas y epidemiológicas fundamentales para comprender la evolución y el pronóstico de la enfermedad.

Historial de consumo de alimentos en la calle. Factor relevante en la exposición a agentes patógenos. Aquellos pacientes que admitieron haber consumido pescado, mariscos, frutas y/o verduras en la vía pública durante los cinco días previos al inicio de los síntomas se registraron como casos positivos, mientras que aquellos que no lo hicieron fueron consignados en el grupo de control.

Estado del paciente al ingreso. Se distinguieron dos categorías principales: grave y no grave. Se consideraron graves aquellos casos que presentaban deshidratación severa,



deshidratación moderada acompañada de vómitos que obstaculizaban la hidratación oral, o deshidratación leve en pacientes menores de un año, clasificados como un grupo de riesgo según el Programa de Atención Materno Infantil (PAMI) en Cuba. Por otro lado, se asignó la categoría de no grave a aquellos pacientes que no cumplían con las condiciones mencionadas anteriormente.

Tiempo transcurrido entre la aparición de los síntomas y el ingreso hospitalario. Se dividió en tres intervalos: menos de 24 h, de 24 a 72 h, y más de 72 h, lo que proporcionó una visión temporal crucial para entender la progresión de la enfermedad y su tratamiento.

Frecuencia de las deposiciones. Según la frecuencia en las primeras 24 h y el número total desde el inicio de los síntomas hasta el egreso del paciente, se clasificaron en diferentes rangos, con lo que se obtuvo una evaluación cuantitativa de la severidad de la diarrea.

Consistencia de las deposiciones y su apariencia. Se registró si las deposiciones del paciente tenían características similares al agua de arroz, un indicador comúnmente asociado con la enfermedad, y si presentaban un olor característico a pescado, lo cual podría sugerir la presencia de ciertos agentes patógenos.

Presencia de dolor abdominal y fiebre al momento del ingreso. Además de estos dos síntomas clínicos relevantes en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad, se registró el tiempo de respuesta al tratamiento y la duración de la estadía hospitalaria, todo ello proporcionó información valiosa sobre la eficacia del manejo clínico y la gravedad del caso.

Grado de deshidratación. Se clasificó en leve, moderada o severa, basándose en criterios clínicos establecidos, lo cual permitió orientar el tratamiento y prevenir complicaciones graves asociadas con la deshidratación.

El análisis exhaustivo de estas variables clínicas y epidemiológicas proporciona una visión integral de la enfermedad y constituye una herramienta invaluable para guiar el diagnóstico, tratamiento y manejo de pacientes afectados por esta condición.

Variables de laboratorio

En el análisis de laboratorio se examinaron algunas variables que proporcionan información crucial sobre el estado fisiológico y la función de órganos vitales en los pacientes afectados por la enfermedad.

Acidosis metabólica. Fue evaluada en función de los valores de pH y bicarbonato (HCO_3^-) registrados en la historia clínica. Se consideró la presencia de acidosis metabólica cuando el pH sanguíneo era menor que 7,35 y los niveles de bicarbonato estaban por debajo de 21 mmol, lo cual indica un trastorno en el equilibrio ácido-base del organismo.

Hipopotasemia. Se refiere a una disminución anormal en los niveles séricos de potasio, fue registrada cuando los valores de potasio en sangre eran inferiores a 3,5 meq/L, lo cual puede tener implicaciones importantes en la función neuromuscular y cardiovascular del paciente.



Hipoglucemia. Caracterizada por niveles bajos de glucosa en sangre, fue identificada cuando el valor de la glicemia en suero era menor de 3,8 mmol/L, un hallazgo relevante que puede influir en el metabolismo energético y el pronóstico del paciente.

Disfunción renal aguda. Se evaluó mediante la aplicación de la Escala de RIFLE, que considera parámetros como la creatinina sérica, el filtrado glomerular y la diuresis del paciente. Esta clasificación permitió identificar casos de disfunción renal aguda en diferentes grados de severidad y proporcionó información valiosa acerca de la necesidad de intervenciones terapéuticas específicas.

El análisis de estas variables de laboratorio complementa la evaluación clínica y epidemiológica, ofrece una comprensión más completa de la fisiopatología de la enfermedad y ayuda a orientar el manejo terapéutico y el pronóstico de los pacientes afectados.

Para abordar el segundo objetivo del estudio se analizaron diversas variables, tanto dependientes como independientes, con el fin de profundizar en la comprensión de los factores asociados al estado del paciente al ingreso.

Como variable dependiente se mantuvo el “estado del paciente al ingreso”, utilizando la misma clasificación, previamente establecida en el primer objetivo, lo que permitió una comparación directa entre ambos objetivos.

Entre las variables independientes, se realizaron ajustes y agrupaciones para una mejor interpretación de los resultados:

- Edad. Se reagruparon las categorías de edad en “Menor de cinco años” y “Cinco años o más”, así se simplificaba la clasificación y se facilitaba el análisis de los grupos etarios.
- Sexo. Se mantuvo la clasificación original utilizada en el primer objetivo, lo que permitió continuar evaluando posibles disparidades de género en el estado del paciente al ingreso.
- Estado nutricional. Se realizaron agrupaciones de categorías, los sujetos se dividieron en “Mal nutrido” (por debajo del percentil 10 y por encima del 90) y “Bien nutrido” (entre el percentil 10 y el 90), lo que ofreció una visión más clara de la influencia del estado nutricional del paciente en el momento del ingreso.
- Aclorhidria o hipoclorhidria. Se mantuvo la misma clasificación utilizada en el primer objetivo, lo que garantizó la consistencia en la evaluación de esta variable.
- Contacto con un enfermo o portador sano, condiciones higiénico-ambientales deficientes, tiempo entre aparición de síntomas e ingreso, número de deposiciones en las primeras 24 h, número de vómitos previo al ingreso, consistencia, apariencia y olor de las deposiciones, dolor abdominal y fiebre. Se utilizaron las mismas clasificaciones y definiciones operacionales establecidas en el primer objetivo, con lo que se aseguró la coherencia y la comparabilidad de los resultados entre ambos objetivos del estudio.

El proceso de obtención, procesamiento y análisis de la información en este estudio se llevó a cabo con rigurosidad y utilizando diversas técnicas y herramientas estadísticas.



Recopilación, tratamiento y evaluación de la información

La información se obtuvo principalmente a partir de las historias clínicas y epidemiológicas revisadas por la autora de la investigación. Se diseñó un modelo de recolección de datos que se adaptó a los objetivos del estudio. Además, se confirmó retrospectivamente el resultado del coprocultivo.

Interpretación de los datos

Para cumplir con el primer objetivo, se realizó una exploración de las variables utilizando el estadístico de Kolgomorov-Smirnov para conocer su distribución. Se describieron las variables cualitativas mediante frecuencias absolutas y porcentajes, para la descripción de las cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión. Para investigar la posible influencia de diversos factores en el estado del paciente al ingreso, se realizó un análisis univariado y multivariado.

Las pruebas estadísticas empleadas fueron la prueba de independencia Ji Cuadrado, Corrección de Yates, y la Prueba de Probabilidades Exactas de Fisher. Se aplicó la regresión logística multivariada para modelar la relación entre la probabilidad de gravedad y las variables independientes. El empleo del método paso a paso, con condiciones restrictivas, permitió la introducción y salida de variables en el modelo. Se estimaron los *Odds Ratio* para interpretar la influencia de cada variable seleccionada.

Validación del modelo

Se evaluó la capacidad predictiva del modelo mediante la estimación de su calibración y discriminación. Para la estimación y la validación del modelo, fue seleccionada una población externa de 300 niños con diagnóstico de cólera del municipio Manzanillo de la provincia de Granma, Cuba. En todas las etapas del análisis, se utilizó un nivel de significación del 5 % para las pruebas de hipótesis, lo que aseguraba la validez y fiabilidad de los resultados obtenidos. El análisis de la calibración del modelo pronóstico se llevó a cabo utilizando la prueba de bondad de ajuste del modelo a los datos, mediante el estadígrafo Ji Cuadrado de Hosmer y Lemeshow. Se consideró que el modelo se ajustaba a los datos, si la probabilidad asociada al estadígrafo de prueba era mayor de 0,05. Para evaluar el poder de discriminación del modelo pronóstico en la predicción de la gravedad, se calcularon las probabilidades de gravedad en cada población. Luego, se definieron varios puntos de corte correspondientes a diferentes valores de probabilidad obtenidos. Se crearon tablas de contingencia para cada punto de corte.

El proceso de determinar el punto de corte óptimo para la probabilidad predicha permitió establecer un umbral que maximizara tanto la sensibilidad como la especificidad conjunta, aspecto crucial para clasificar correctamente a los pacientes como graves o no graves. Esto se logró al comparar diferentes valores de sensibilidad y especificidad para



cada punto de corte definido, identificando aquel que proporcionara los mejores resultados en la predicción de la evolución a la gravedad en pacientes pediátricos con cólera.

Para visualizar este análisis se construyó una curva ROC (Receiver Operating Characteristic Curve), en la que se representaron los valores de 1 (especificidad y sensibilidad) para cada punto de corte evaluado. La evaluación del área bajo la curva (AUC) y su intervalo de confianza del 95 % (IC) proporcionó una medida de la capacidad discriminante del modelo. Se consideró que el modelo tenía un buen nivel discriminante, si el AUC estaba por encima del 75 %.

La aprobación de este estudio por el consejo científico y el comité de ética médica para las investigaciones del Hospital Pediátrico Docente Centro Habana, aseguraba el cumplimiento de las reglamentaciones y principios éticos. Se respetó la confidencialidad de los datos personales de los pacientes, sin divulgar nombres, diagnósticos u otra información sensible. Además, se obtuvo autorización de las autoridades pertinentes para acceder a las historias clínicas y base de datos necesarias para la investigación. Las autoridades hospitalarias y sanitarias recibieron una explicación detallada sobre los objetivos, la importancia y los beneficios del estudio.

Resultados más importantes de la investigación

La caracterización del cólera en la población pediátrica del hospital reveló importantes hallazgos. Se analizaron 159 casos de niños y adolescentes diagnosticados con cólera que cumplieran con los criterios de inclusión establecidos. La mayoría de los pacientes, el 99 %, mostró aislamiento del serotipo Ogawa, mientras que solo el 1 % presentó el serotipo Inaba (fig. 2.1).

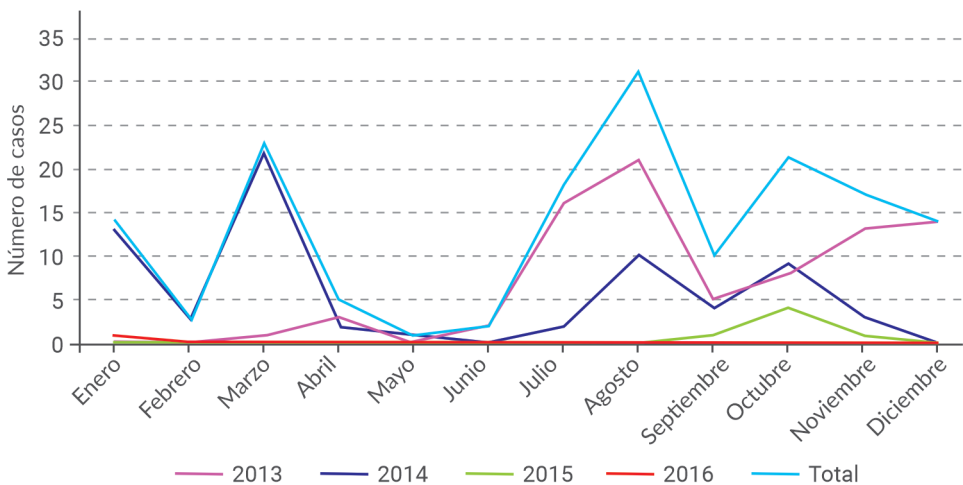


Fig. 2.1. Casos positivos de cólera en el Hospital Pediátrico Docente Centro Habana, en el periodo 2013-2016.

La distribución de los casos de cólera por año y mes mostró una tendencia a la disminución gradual en el número de casos a lo largo del periodo de estudio. Los años con mayor cantidad de pacientes pediátricos con cólera fueron 2013 y 2014, con 83 y 69 casos, respectivamente. En contraste, en 2015 se diagnosticaron seis casos y solo uno en 2016.

Durante 2013, se observó que el mes de agosto presentó la mayor cantidad de casos (25,3 %), seguido de picos en julio, diciembre y noviembre. En 2014, marzo fue el mes con mayor número de casos (31,9 %), seguido de agosto y octubre. En 2015, no se registraron casos en el primer semestre, los seis casos notificados ocurrieron entre septiembre y noviembre, el 66,7 % de ellos en octubre. El único caso atendido en 2016 se presentó en enero. A pesar de estos picos en ciertos meses, no se observó una tendencia definida en la incidencia de casos a lo largo del periodo estudiado, ya que el comportamiento mostró fluctuaciones.

De manera global, la categoría más representada en cuanto a edad fue la de 10 a 14 años, que abarcó un 28,9 % de los casos, seguida por la de 1 a 4 años y la de mayores de 14 años, ambas con un 23,9 % cada una. La menos representada fue la de menores de un año, un 4,4 % de los casos.

La mediana de la variable edad fue de 10 años, con un rango intercuartílico (IQR) de 4 a 14 años. El paciente pediátrico más joven tenía un mes, mientras que el de mayor edad tenía 17 años.

Se observó un discreto predominio del sexo femenino, con más de la mitad de los pacientes (52,8 %). En el sexo masculino, la categoría más representada fue la de 10 a 14 años, un 16,4 % de los casos, mientras que en el sexo femenino fue la de 1 a 4 años, con un 14,5 % (fig. 2.2).

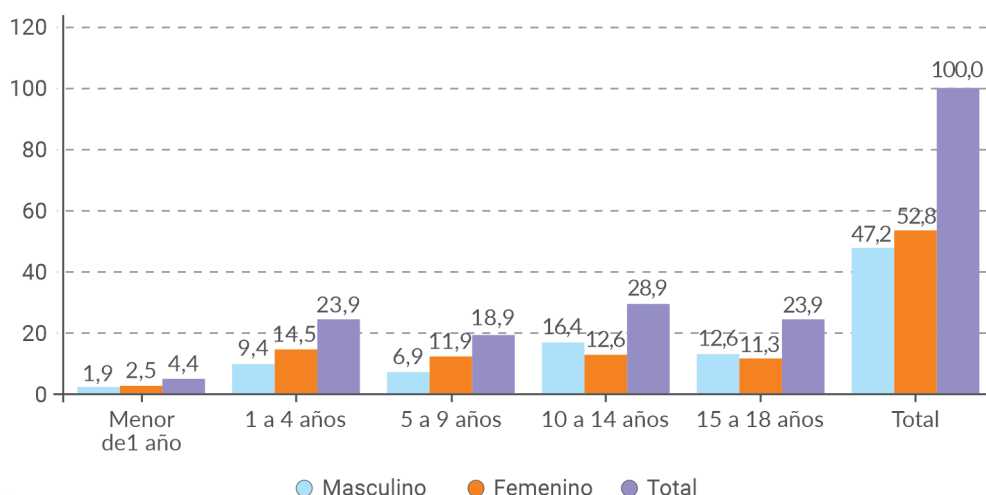


Fig. 2.2. Distribución de los pacientes según edad y sexo.

La población objeto de estudio, compuesta por 159 casos, reflejó una distribución según algunos factores socio-epidemiológicos y el estado del paciente al ingreso (tabla 2.1). De estos casos, 19 fueron reportados como graves.

Tabla 2.1. Población según algunos factores socio-epidemiológicos y estado del paciente

Factores socio-epidemiológicos		Estado del paciente				Total n = 159	
		No grave n=140		Grave n=19			
		No	%	No	%	No	%
Valoración nutricional	Probablemente desnutrido	1	0,7	3	15,8	4	2,5
	Delgado	1	0,7	2	10,5	3	1,9
	Normopeso	127	90,7	12	63,2	139	87,4
	Sobrepeso	1	0,7	1	5,3	2	1,3
	Probablemente obeso	10	7,1	1	5,3	11	6,9
Comorbilidad	Sí	20	14,3	5	26,3	25	15,7
Aclorhidria o hipoclorhidria	Sí	2	1,4	1	5,3	3	1,9
Contacto con un enfermo o portador sano	Sí	17	12,1	2	10,5	19	11,9
Estancia en zona afectada	Sí	76	54,3	11	57,9	87	54,7
Hacinamiento	Sí	15	10,7	11	57,9	26	16,4
Condiciones higiénico-ambientales deficientes	Sí	20	14,3	9	47,4	29	12,6
Consumo de comida en la calle	Sí	99	70,7	19	100,0	118	74,2
Grupo sanguíneo O	Sí	99	70,7	19	100,0	118	74,2

Fuente: Historia clínica

Como se puede observar en términos generales en la tabla anterior, el 87,4 % de la población estudiada se encontraba en la categoría de normopeso. La obesidad se observó en un 6,9 % de los casos, principalmente en pacientes no graves, mientras que la desnutrición afectó al 2,5 % de la población en general, más predominante en los pacientes graves, con un 15,8 % de los clasificados en esta categoría.

Durante el análisis exhaustivo de la población estudiada, se revelaron hallazgos significativos que arrojaron luz sobre los factores asociados al pronóstico de la enfermedad. Se observó que el 74,2 % de los individuos había ingerido alimentos en establecimientos

callejeros, este comportamiento destaca como un elemento prevalente en la muestra estudiada. Un dato curioso, todos los pacientes que presentaron un estado grave de la enfermedad compartían este antecedente, lo que sugiere una potencial correlación entre este factor y la gravedad del cuadro clínico.

En lo que respecta a los grupos sanguíneos, se evidenció un claro predominio del tipo O en la población estudiada, el 74,2 % de los casos. De manera notable, este fenómeno se acentuó en los pacientes catalogados como graves, la totalidad de ellos clasificaron dentro de este grupo sanguíneo. Tal descubrimiento plantea interrogantes sobre la posible influencia del tipo sanguíneo en la susceptibilidad y evolución de la enfermedad.

Por otra parte, se constató que el 54,7 % de los individuos había estado en áreas afectadas por la enfermedad. Resulta interesante destacar que este factor se distribuyó de manera equitativa entre los pacientes clasificados como graves y no graves, sin mostrar una asociación clara con el estado clínico del paciente.

El fenómeno del hacinamiento también emergió como un aspecto relevante en el estudio, un 16,4 % de la población estudiada vivía en condiciones de aglomeración. Sin embargo, este fenómeno fue más pronunciado en los pacientes graves, un 57,9 % de ellos estaban en esta categoría. El hallazgo sugiere una posible relación entre el hacinamiento y la gravedad de la enfermedad, aunque se necesitarán más investigaciones para confirmar esa asociación.

Si bien la comorbilidad en general no fue alta (15,7 %), se observó un aumento significativo en los pacientes clasificados como graves en comparación con los no graves (26,3 % vs 14,3 %). Este descubrimiento resalta la importancia de considerar las condiciones médicas subyacentes al evaluar el pronóstico de los pacientes con cólera.

Las condiciones higiénico-ambientales deficientes estuvieron presentes en un bajo porcentaje en general (12,6 %), pero casi la mitad de los pacientes graves (47,4 %) estaban en esta categoría. El resultado subraya la importancia de las condiciones de higiene en la propagación y gravedad del cólera.

La variable referida al contacto con un enfermo o portador sano, tuvo una representación general limitada (11,9 %), aunque se observó un discreto predominio en los pacientes no graves en comparación con los graves (12,1 % vs 10,5 %).

Finalmente, la aclorhidria o hipoclorhidria se registró en el 1,9 % de los casos, principalmente en los pacientes clasificados como graves. El hallazgo puede indicar una posible asociación entre la disminución de la acidez gástrica y la gravedad del cuadro clínico.

La tabla 2.2 proporciona una visión detallada del comportamiento de la población en estudio en relación con diversas características clínicas de la enfermedad y el estado del paciente al momento del ingreso hospitalario.



Tabla 2.2. Población según características clínicas y estado del paciente

Características clínicas		Estado del paciente				Total n=159	
		No grave n=140		Grave n=19			
		No	%	No	%	No	%
Tiempo entre aparición de síntomas e ingreso	< 24 h	22	15,7	5	26,3	27	17,0
	24-72 h	91	65,0	13	68,4	104	65,4
	>72 h	27	19,3	1	5,3	28	17,6
Número de deposiciones en 24 h	1 a 11	129	92,1	9	47,4	138	86,8
	12 a 22	10	7,1	10	52,6	20	12,6
	23 o más	1	0,7	0	0,0	1	0,6
Número de deposiciones totales	2 a 34	127	90,7	13	68,4	140	88,1
	35 a 67	12	8,6	5	26,3	17	10,7
	68 o más	1	0,7	1	5,3	2	1,3
Número de vómitos previo al ingreso	Ninguno	70	50,0	0	0,0	70	44,0
	1 a 4	44	31,4	3	15,8	47	29,6
	5 a 8	22	15,7	13	68,4	35	22,0
	9 o más	4	2,9	3	15,8	7	4,4
Número de vómitos totales	0	70	50,0	0	0,0	70	44,0
	1 a 7	41	29,3	1	5,3	42	26,4
	8 a 14	11	7,9	4	21,1	15	9,4
	15 o más	18	12,9	14	73,7	32	20,1
Consistencia de las deposiciones	Líquida	131	93,6	19	100,0	150	94,3
	Semipastosa	5	3,6	0	0,0	5	3,1
	Pastosa	4	2,9	0	0,0	4	2,5
Apariencia de las deposiciones	De agua de arroz	15	10,7	14	73,7	29	18,2
Olor de las deposiciones	A pescado	6	4,3	6	31,6	12	7,5
Dolor abdominal	Sí	18	12,9	2	10,1	20	12,6
Fiebre	Presente	8	5,7	3	15,8	11	6,9

Fuente: Historia clínica

Entre los hallazgos más destacados se encuentra el hecho de que el 65,4 % de los pacientes buscaron atención médica entre las 24 y 72 h posteriores al inicio de los síntomas, se aprecia una distribución similar entre aquellos clasificados como graves y no graves, con porcentajes del 65,0 % y 68,4 %, respectivamente.

El análisis del tiempo transcurrido entre la aparición de los síntomas y la atención médica reveló diferencias significativas entre los grupos. Mientras que los pacientes clasificados como no graves buscaron atención en un tiempo mediano de 48 h, aquellos clasificados como graves acudieron en un periodo significativamente más corto, con una mediana de 24 h, lo que sugiere una respuesta más rápida a la gravedad de los síntomas.

En cuanto al número de deposiciones en las primeras 24 h, el 86,8 % de los pacientes presentó entre 1 y 11 deposiciones, más común entre los no graves. En contraste, el grupo de pacientes graves, 52,6 %, mostró una mayor frecuencia de deposiciones, entre 12 y 22 deposiciones. Esta tendencia se mantuvo al analizar el número total de deposiciones, los pacientes graves presentaron más del doble de deposiciones en comparación con los no graves.

Todos los pacientes clasificados como graves presentaron vómitos, el 68,4 % de ellos reportaron entre 5 y 8 episodios de vómito. En contraste, el 44,0 % de la población estudiada no tuvo vómitos, lo que fue más común entre los no graves.

La consistencia de las heces fue predominantemente líquida en ambos grupos, el 100 % de los pacientes graves presentaron esta característica. La presencia de deposiciones con apariencia de agua de arroz fue más frecuente en los pacientes graves, el 73,7 % de ellos presentaron esta característica.

El olor a pescado de las heces se observó en el 7,5 % de la población estudiada en general, pero fue más común en los pacientes graves, en un 31,6 % de ellos se reportó este síntoma. La presencia de dolor abdominal fue más frecuente entre los no graves, mientras que la fiebre se manifestó en un 15,8 % de los pacientes clasificados como graves, en comparación con el 6,9 % en la población estudiada en general.

Estos resultados proporcionan una comprensión más profunda de las características clínicas asociadas al cólera en la población pediátrica estudiada.

En términos generales, el análisis del tiempo de respuesta al tratamiento en función del estado del paciente al ingreso mostró que el 93,7 % de los pacientes respondieron a los antibióticos entre las 24 y 72 h posteriores al inicio del tratamiento. Esta tendencia se mantuvo similar en ambas categorías del estado del paciente; sin embargo, se registró una ligera diferencia, con un mayor porcentaje de respuesta entre los pacientes no graves, donde el 95,0 % logró responder al tratamiento con antibióticos en este intervalo de tiempo, en contraste con el 84,2 % de los pacientes graves (tabla 2.3).



Tabla 2.3. Distribución de los pacientes según tiempo de respuesta al antibiótico y estado del paciente al ingreso

Tiempo de respuesta al antibiótico	Estado del paciente					
	No grave		Grave		Total	
	No	%	No	%	No	%
< 24 h	3	2,1	0	0,0	3	1,9
24 a 72 h	133	95,0	16	84,2	149	93,7
> 72 h	4	2,9	3	15,8	7	4,4
Total	140	100,0	19	100,0	159	100,0

Fuente: Historia clínica

Es importante destacar que no se reportó ningún caso de respuesta en las primeras 24 h entre los pacientes graves. La mediana del tiempo de respuesta fue de 48,0 h en ambos grupos, aunque los rangos intercuartílicos (IQR) mostraron variaciones significativas. Para los pacientes graves, el IQR fue de 36,0 a 72,0 h, lo que indica que el 75 % de los casos logró responder en un plazo de 72 h o menos. Por otro lado, en los pacientes no graves, el 75 % de los casos logró respuesta en 48 h o menos (IQR: 24,0 a 48,0 h). Estos hallazgos reflejan la importancia del tiempo de respuesta al tratamiento en la evolución clínica de los pacientes con cólera, así como la necesidad de una intervención temprana para mejorar los resultados del tratamiento, especialmente en los casos graves.

La estadía hospitalaria en función del estado del paciente revela una tendencia general hacia una corta duración, con el 67,9 % de los pacientes dados de alta en los tres primeros días de hospitalización. Sin embargo, se observaron disparidades significativas entre los pacientes graves y no graves. Del total de pacientes no graves, el 72,9 % estuvo hospitalizado durante tres días o menos, lo que indica una rápida recuperación en esta categoría. En contraste, solo el 31,6 % de los pacientes graves fueron dados de alta en este mismo intervalo de tiempo. Entre los pacientes graves, el 52,6 % requirió una estadía más prolongada en el hospital, entre 4 y 7 días.

La mediana de la estadía hospitalaria para los pacientes no graves fue de tres días, con un rango intercuartílico (IQR) de 2,0 a 4,0 días, lo que significa que el 75 % de los casos fue dado de alta en cuatro días o menos. En cambio, para los pacientes graves, la mediana fue de cuatro días, con un IQR de 3,0 a 6,0 días, lo que indica que el 75 % de los casos fueron egresados del hospital en seis días o menos. Estos resultados subrayan la influencia del estado clínico del paciente en la duración de la hospitalización, y muestran la necesidad de una atención prolongada para los casos más graves.

Las complicaciones fueron una realidad para el 36,5 % de los pacientes estudiados, la deshidratación fue una complicación presente en todos los casos afectados (tabla 2.4).

Tabla 2.4. Complicaciones según estado del paciente

Complicaciones n=58	Estado del paciente				Total n=159	
	No grave n=140		Grave n=19			
	No	%*	No	%*	No	%*
Deshidratación	39	27,9	19	100,0	58	36,5
Ligera	27	19,3	1	5,3	28	17,6
Moderada	12	8,6	10	52,6	22	13,8
Severa	0	0,0	8	42,1	8	5,0
Acidosis metabólica	21	15,0	19	100,0	40	25,2
Hipopotasemia	5	3,6	10	52,6	15	9,4
Hipoglucemia	0	0,0	1	5,3	1	0,6
Fallo renal agudo	0	0,0	3	15,8	3	1,9

*No excluyente

Fuente: Historia clínica

A nivel global, la deshidratación leve fue la más frecuente, afectó al 17,6 % de los pacientes, especialmente a aquellos no catalogados como graves. En contraste, solo el 5,0 % de los pacientes desarrollaron deshidratación severa.

Los pacientes clasificados como graves se distribuyeron principalmente en las categorías de deshidratación moderada y severa, representaron el 52,6 % y el 42,1 %, respectivamente, de las complicaciones observadas en este grupo.

La acidosis metabólica estuvo presente en el 25,2 % de los pacientes en general, pero alcanzó el 100,0 % en los casos graves. Por otro lado, la hipopotasemia se evidenció en el 9,4 % de los pacientes estudiados. Es notable que solo tres pacientes fueron diagnosticados con disfunción renal aguda, según la Escala de RIFLE, lo que representa el 1,9 % de la muestra.

Al analizar las complicaciones según el estado del paciente al ingreso, se destaca que el 100 % de los pacientes graves presentaron deshidratación y acidosis metabólica. La hipopotasemia afectó al 52,6 % de estos pacientes. En el grupo de pacientes no graves, la deshidratación y la acidosis metabólica también fueron las complicaciones más frecuentes, aunque con una incidencia menor del 27,9 y 15,0 %, respectivamente. Estos resultados resaltan la asociación entre el estado inicial del paciente y la aparición de complicaciones durante el curso de la enfermedad.

Identificación de factores pronósticos

Durante la búsqueda de factores pronósticos de gravedad del cólera, se aplicaron técnicas estadísticas de análisis univariado, específicamente la prueba de Ji cuadrado de

independencia. Aquellas variables que no mostraron una asociación significativa fueron excluidas del análisis posterior, lo que ayudó a reducir el número de variables explicativas en pasos posteriores.

Se observó que la edad ($p = 0,090$), el sexo ($p = 0,083$), la aclorhidria o hipoclorhidria ($p = 0,319$), el contacto con un enfermo o portador sano ($p = 0,734$), el tiempo entre la aparición de síntomas y el ingreso ($p = 0,324$), la consistencia de las deposiciones ($p = 0,601$), el dolor abdominal ($p = 1,000$) y la presencia de fiebre ($p = 0,129$) no mostraron una asociación significativa con el estado del paciente, por lo que fueron excluidos del análisis posterior.

Por otro lado, se identificaron seis variables independientes que mostraron una asociación significativa con el estado del paciente al ingreso. Estas variables fueron el estado nutricional, las condiciones higiénico-ambientales deficientes, el número de deposiciones en las primeras 24 h, el número de vómitos previos al ingreso, la apariencia de las deposiciones y el olor de estas. Estos resultados son fundamentales para comprender mejor los factores que influyen en la gravedad del cólera en la población estudiada.

Modelo pronóstico

Durante el análisis multivariado, se examinaron las interacciones entre las seis variables independientes que mostraron asociación significativa con el estado del paciente al ingreso, según el análisis univariado. Se buscó determinar si existía colinealidad, es decir, una fuerte asociación entre estas variables.

Los resultados revelaron que hubo significación estadística entre algunas variables. Específicamente, se encontró una asociación entre el olor de las deposiciones y el estado nutricional, las condiciones de higiene, el número de deposiciones en las primeras 24 h y la apariencia de estas. Además, se observó una asociación entre la apariencia de las deposiciones y las condiciones de higiene, el número de deposiciones y el número de vómitos previos al ingreso. Finalmente, se identificó una asociación entre el número de vómitos previos al ingreso y el número de deposiciones.

A pesar de estas asociaciones, los coeficientes resultaron ser menores que el valor pre-fijado de 0,80, lo que indica que no hubo una correlación importante entre estas variables. Por lo tanto, las seis variables pudieron ser incluidas en el análisis de regresión logística sin problemas de colinealidad.

Modelo predictivo

Después de correr el modelo de regresión logística múltiple con respuesta binaria, utilizando el método paso a paso, se encontró que tres variables no resultaron significativas ($p > 0,05$). Por lo tanto, no se consideraron los valores de su razón de probabilidades (OR, por las siglas en inglés: Odds Ratio) en el modelo. Estas variables fueron las condiciones



higiénicas, el número de deposiciones y el olor de las deposiciones, ya que no contribuyeron significativamente a explicar el estado del paciente.

Las variables que sí mostraron una influencia significativa en la probabilidad de que un paciente esté grave fueron: el número de vómitos previos al ingreso, la apariencia de la deposición y el estado nutricional. La variable con el OR más alto fue el número de vómitos previos al ingreso, con un valor de 43,401. Esto indica que es 43 veces más probable que un paciente pediátrico esté grave si presenta cinco vómitos o más en comparación con aquellos que presentan menos de cinco vómitos.

La apariencia de arroz de las deposiciones también mostró un OR significativo de 25,289. Esto significa que es 25 veces más probable que un paciente pediátrico esté grave si sus deposiciones tienen esta apariencia en comparación con aquellos que no la tienen.

Por último, el estado nutricional mostró un OR de 18,333, lo que indica que la probabilidad de que un paciente esté grave es 18 veces mayor si tiene malnutrición por exceso o por defecto en comparación con aquellos que no tienen esta condición.

Estos resultados proporcionan información valiosa para predecir la gravedad en pacientes pediátricos con cólera y pueden ser útiles para guiar decisiones clínicas y mejorar la atención médica.

Con los coeficientes de las variables independientes que resultaron ser factores pronósticos, se formuló una ecuación que puede utilizarse para predecir la probabilidad de que un paciente evolucione hacia la gravedad para cualquier combinación de las variables explicativas.

A continuación, se presentan ejemplos que ilustran la predicción del pronóstico de gravedad:

Ejemplo 1: Un paciente bien nutrido, con diarreas sin aspecto de agua de arroz y que tuvo menos de cinco vómitos. La probabilidad de que este paciente evolucione hacia la gravedad es de 0,0025. Es decir, se estima que aproximadamente el 0,25 % de los pacientes con este perfil evolucionarán hacia la gravedad.

Ejemplo 2: Un paciente con la apariencia de las diarreas y el estado nutricional igual al anterior, pero en este caso tuvo más de cinco vómitos. Para este niño se calculó una probabilidad de 0,0672, lo que indica que aproximadamente el 6,72 % de los pacientes con este perfil evolucionarán hacia la gravedad.

Ejemplo 3: Un paciente malnutrido, cuyas diarreas tienen la apariencia de agua de arroz y presenta más de cinco vómitos. En este caso, se calculó una probabilidad de 0,9712, lo que significa que los pacientes con este perfil tienen un 97 % de probabilidad de evolucionar hacia la gravedad.

Los ejemplos anteriores demuestran cómo la combinación de diferentes variables pronósticas puede influir en la probabilidad de que un paciente pediátrico con cólera evolucione hacia la gravedad. Esta información puede ser útil para identificar y gestionar de manera temprana a aquellos pacientes con mayor riesgo de complicaciones.



Evaluación de la capacidad predictiva del modelo

La evaluación de la capacidad predictiva del modelo se realizó mediante dos aspectos importantes: la calibración y la discriminación.

Calibración en población de estimación: La prueba de Hosmer-Lemeshow para la calibración del modelo pronóstico no mostró significación estadística ($p = 0,778$). Lo anterior indica que el modelo se ajusta bien a los datos observados, lo que sugiere una buena capacidad para predecir la gravedad de los pacientes.

Discriminación: El modelo identificado demostró una capacidad adecuada de discriminación entre pacientes graves y no graves. Esto se evidencia en la curva ROC (siglas de Receiver Operating Characteristic), la cual se sitúa por encima de la línea bisectriz del primer cuadrante y se aleja del eje de las abscisas. Además, el área bajo la curva (AUC) fue de 0,95 (Intervalo de confianza de 95 %: 0,92-0,99), lo que indica una alta precisión en la capacidad del modelo para distinguir entre pacientes con diferentes niveles de gravedad.

En resumen, tanto la calibración como la discriminación del modelo pronóstico fueron satisfactorias, lo que sugiere que es una herramienta útil y precisa para predecir la gravedad del cólera en pacientes pediátricos (fig. 2.3).

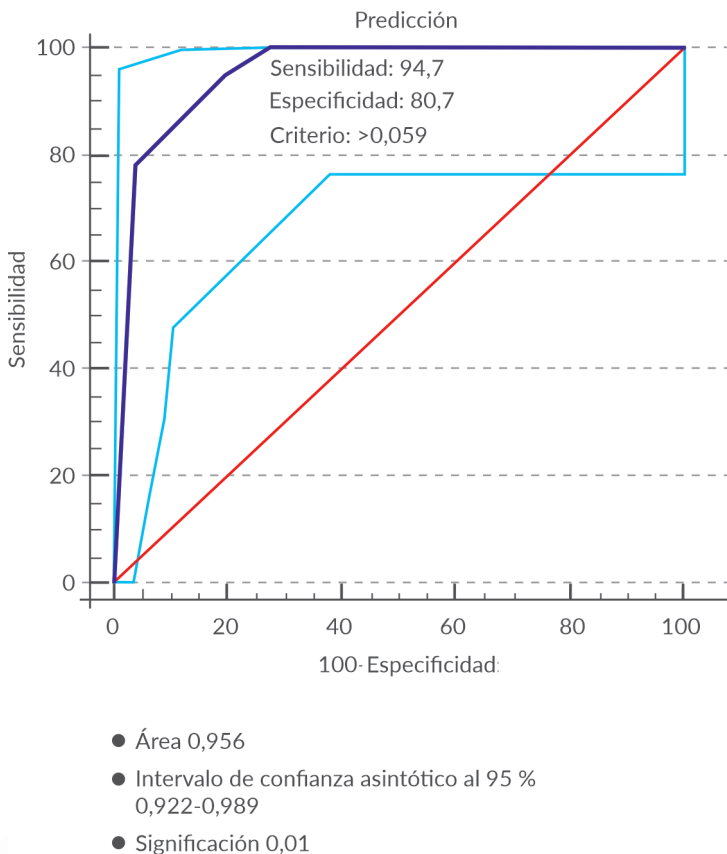


Fig. 2.3. Predicción del estado de gravedad en el paciente pediátrico con cólera.

Se realizaron cálculos de los indicadores estadísticos básicos para evaluar el desempeño del procedimiento diagnóstico, utilizando como punto de corte óptimo el valor mayor que 0,059, ya que este mostró los mayores valores de sensibilidad y especificidad.

El modelo demostró una sensibilidad del 94,7 %, lo que significa que tiene una alta capacidad para identificar correctamente a aquellos niños que probablemente evolucionarán hacia la gravedad. Por otro lado, la especificidad fue del 80,7 %, lo que indica que el modelo también tiene una sólida capacidad para identificar a aquellos pacientes que no evolucionarán hacia una condición grave.

En resumen, estos resultados sugieren que el modelo posee una capacidad satisfactoria para predecir la evolución hacia la gravedad en pacientes pediátricos con cólera, con un alto nivel de precisión tanto en la identificación de casos positivos como en la exclusión de casos negativos.

La validación externa del modelo se llevó a cabo mediante la calibración y la evaluación de su capacidad discriminativa en una población diferente a aquella en la que se desarrolló el modelo original. Para este propósito, se seleccionaron pacientes pediátricos diagnosticados con cólera en el municipio Manzanillo de la provincia de Granma, los cuales no formaban parte de la población utilizada para desarrollar el modelo pronóstico, pero cumplían con los criterios de inclusión del estudio.

Se procedió a analizar la capacidad del modelo para ajustarse a los datos de esta nueva población mediante pruebas de calibración, como la prueba de Hosmer-Lemeshow. Además, se evaluó su capacidad discriminativa utilizando la curva ROC para determinar el AUC.

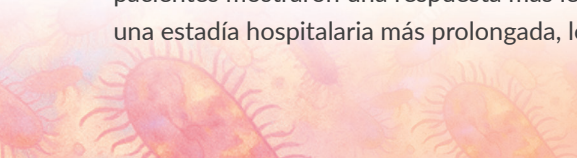
Todos estos análisis permitieron determinar si el modelo pronóstico desarrollado originalmente era aplicable y efectivo en una población diferente, lo cual es esencial para validar su utilidad clínica en entornos diversos.

Implicaciones clínicas

El cólera, una enfermedad que ha desafiado a la humanidad a lo largo de la historia, revela sus complejidades y matices de manera particular en el contexto de la población pediátrica. Este estudio meticuloso ha arrojado luz sobre varios aspectos fundamentales de la enfermedad, entre los que se destacan tanto sus características demográficas como los factores que influyen en su evolución clínica.

En primer lugar, se ha observado que el cólera tiene una incidencia notable en pacientes con peso normal, especialmente en niñas y niños con edades comprendidas entre 10 y 14 años. Además, es notable la preponderancia de antecedentes de exposición a zonas afectadas por la enfermedad, lo que subraya la importancia del contexto epidemiológico en la aparición de casos.

Sin embargo, lo más revelador ha sido la distinción entre pacientes graves y no graves. Los primeros se caracterizan por presentar deposiciones con un inconfundible olor a pescado y un aspecto similar al del agua de arroz, acompañadas de vómitos y fiebre. Estos pacientes mostraron una respuesta más lenta al tratamiento antimicrobiano y requirieron una estadía hospitalaria más prolongada, lo que evidencia la gravedad del cuadro clínico.



A partir de estos hallazgos, se identificaron tres factores pronósticos cruciales que influyeron en la evolución de la enfermedad hacia la gravedad: la apariencia de las deposiciones, el estado nutricional del paciente y el número de vómitos previos al ingreso emergieron como marcadores significativos de la severidad del cuadro; todo ello proporcionó una información invaluable para la toma de decisiones clínicas.

Pero la contribución más significativa de este estudio radica en el desarrollo de un modelo predictivo que permite anticipar la evolución hacia la gravedad en pacientes pediátricos con cólera. Validado interna y externamente, este modelo promete ser una herramienta invaluable en la práctica clínica, pues ofrece la posibilidad de tomar decisiones más informadas y gestionar los recursos de manera más eficiente.

En conclusión, este estudio no solo arroja luz sobre los factores asociados con la gravedad del cólera en la población pediátrica, también ofrece una herramienta práctica para mejorar la atención y el manejo de esta enfermedad en el futuro; sin dudas, representa un paso significativo hacia la mitigación del impacto del cólera en la salud pública.

Compartir los hallazgos de esta investigación con las autoridades competentes en el ámbito de la salud pública resulta esencial, pues permitirá el desarrollo de políticas de salud más efectivas y adaptadas a las necesidades únicas de estos pacientes, lo que puede ayudar a reducir la incidencia y la gravedad del cólera en los infantes.

En resumen, la divulgación de los resultados de esta investigación y la continuación del trabajo en esta área son pasos cruciales para mejorar la atención y el manejo del cólera en pacientes pediátricos. Además, estas acciones pueden contribuir significativamente a la implementación de políticas de salud dirigidas a prevenir y controlar la enfermedad en comunidades vulnerables, salvaguardando así la salud y el bienestar de la población infantil.

Consideraciones finales

En este capítulo se ha logrado caracterizar el cólera en la población pediátrica cubana y se han identificado factores pronósticos que permiten predecir con precisión la evolución hacia la gravedad en estos pacientes. A través del análisis univariado, la regresión logística y la validación del modelo, se ha desarrollado un modelo predictivo de gravedad que demuestra una buena capacidad discriminativa entre los grupos de pacientes.

Este modelo proporciona una herramienta clínica útil para calcular individualmente la probabilidad de evolución hacia la gravedad en pacientes pediátricos con cólera. Su aplicabilidad se extiende a cualquier nivel de atención médica, lo que permite a los profesionales de la salud tomar decisiones informadas sobre la observación, remisión o ingreso hospitalario, en función del riesgo de cada paciente. Todo lo anterior contribuye significativamente a la optimización de la gestión clínica de la enfermedad en entornos clínicos diversos.

Es importante señalar que, debido a limitaciones en la disponibilidad de datos, el estudio no pudo llevarse a cabo a nivel nacional. La falta de registro de la confirmación de pacientes con coprocultivo positivo en las historias clínicas de los centros de referencia provinciales fue un obstáculo significativo. La confirmación de casos se realizó en el



Centro Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología de La Habana y, en ocasiones, en caso de dudas, en el Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK).

Además, aunque el grupo sanguíneo se utilizó como parte de la caracterización clínica, no se pudo emplear para identificar factores pronósticos debido a la falta de disponibilidad de este dato en el momento del ingreso del paciente en cualquier nivel del sistema de salud.

La introducción de los datos en las historias clínicas fue realizada por especialistas de guardia presentes las 24 h en las salas correspondientes. Sin embargo, los datos epidemiológicos fueron obtenidos a través del interrogatorio a la familia al momento de confeccionar la historia epidemiológica del paciente.

La discusión de los resultados obtenidos en este estudio invita a reflexionar sobre la complejidad del cólera como un problema de salud pública, especialmente en contextos donde las condiciones de saneamiento y acceso al agua potable son deficientes. Se comenzó con una evaluación exhaustiva de la caracterización del cólera en la población estudiada, destacando su relevancia en el contexto de la salud pública en la región de las Américas.

La literatura científica revisada en el marco teórico subraya el cólera como una amenaza persistente para la salud pública, especialmente en regiones con recursos limitados y condiciones higiénico-sanitarias precarias. Esta enfermedad no solo representa un desafío médico, sino también un indicador clave de desigualdades sociales y de desarrollo insuficiente. En este sentido, es esencial comprender la dinámica del cólera y su impacto en la salud de la población para implementar estrategias efectivas de prevención y control. La inmunización a la población vulnerable es una tarea que requiere inmediatez.^(117,118,119)

Los resultados de este estudio revelan una tendencia decreciente en la incidencia de casos de cólera durante el periodo analizado, con una disminución sustancial en el año 2016 y la ausencia de casos confirmados en 2017. Estos hallazgos coinciden con el Informe Nacional de Cuba sobre estrategias de cooperación en temas de salud pública, donde también se identificó una reducción en el número de casos reportados durante esos años.⁽⁴⁸⁾ Esta disminución en la incidencia del cólera puede ser atribuida a diversas intervenciones de salud pública implementadas a nivel global, entre las cuales se incluyen mejoras en el acceso al agua potable, medidas de saneamiento básico y programas de vacunación. Sin embargo, a pesar de estos avances, el cólera sigue siendo un desafío persistente en muchas regiones, especialmente en aquellas afectadas por desastres naturales, conflictos armados o condiciones socioeconómicas desfavorables. Por lo tanto, es fundamental continuar fortaleciendo las medidas de prevención y control del cólera, así como fomentar la colaboración internacional y el intercambio de buenas prácticas para abordar eficazmente esta enfermedad en el futuro.

En cuanto a la variabilidad estacional, los resultados de este estudio difieren de los hallazgos de otros investigadores.⁽¹²⁰⁾ Mientras que algunos autores reportan patrones estacionales claros, como aumentos en noviembre y enero, otros encuentran una distribución más uniforme a lo largo del año. Estas discrepancias pueden atribuirse a factores ambientales, socioeconómicos y geográficos específicos de cada región estudiada.⁽¹²¹⁾



Si bien el presente estudio no tuvo como objetivo identificar esta asociación, es importante tener en cuenta el papel que el cambio climático puede desempeñar en la incidencia y propagación de enfermedades infecciosas, como el cólera. Las acciones de salud pública y la modificación de determinantes sociales son fundamentales para contener, controlar, eliminar y erradicar los brotes epidémicos de cólera. Estas fases epidemiológicas requieren un enfoque integral que incluya la mejora de la infraestructura sanitaria, el acceso al agua potable y la promoción de medidas de higiene.⁽²³⁾

Es importante destacar que la conclusión de un brote de cólera no se determina únicamente por la ausencia de casos confirmados en un periodo corto de tiempo. Por el contrario, se requiere un periodo de tiempo significativo, al menos tres veces la duración del periodo de incubación (que suele ser de 5 días), durante el cual se garantice la eliminación de todas las fuentes potenciales de contaminación y se mejoren las condiciones sanitarias y ambientales. Además, es crucial asegurar el cumplimiento continuo de las medidas de prevención y control sanitario para evitar la reaparición de la enfermedad.⁽⁴⁶⁾

La ausencia de un aumento significativo de casos confirmados de cólera en Cuba puede atribuirse en gran medida al enfoque proactivo del sistema de salud del país, centrado en la promoción y prevención antes que en la curación y rehabilitación. Este enfoque se basa en la atención primaria de salud y en la educación sanitaria a la población, lo que aumenta la percepción del riesgo y contribuye a prevenir enfermedades. La colaboración intersectorial y las políticas gubernamentales de mejoramiento del sistema hidráulico también han desempeñado un papel crucial en la contención de la propagación del cólera, resultados que han sido observados en otros contextos por diversos autores.⁽¹²²⁾

En cuanto a la caracterización del cólera en la población estudiada, se observó un predominio del serotipo Ogawa, lo cual coincide con hallazgos similares en otros estudios realizados en diferentes regiones.⁽⁴⁶⁾ Por ejemplo, estudios en Honduras y el Congo también han reportado el predominio del serotipo Ogawa en brotes de cólera en esas áreas geográficas.^(123,124) Sin embargo, es importante señalar que la distribución de serotipos puede variar según la región y el periodo de tiempo estudiado, como lo demuestran los informes de otros países.

Respecto a la distribución por edad, se observó una mayor vulnerabilidad en el grupo de 10 a 14 años, lo cual concuerda con algunos estudios previos. Sin embargo, existen discrepancias en la literatura sobre este aspecto, ya que algunos estudios señalan a los mayores de 15 años como el grupo más afectado. Estas diferencias pueden deberse a variaciones en la metodología de estudio y a las características demográficas y epidemiológicas específicas de cada población analizada.^(35,125,126)

En resumen, los resultados de este estudio proporcionan información valiosa sobre la epidemiología y la caracterización del cólera en la población pediátrica, así como evidencia el impacto de las estrategias de salud pública y las políticas gubernamentales en la prevención y control de la enfermedad. Sin embargo, se requieren más investigaciones para comprender completamente los factores que influyen en la incidencia y distribución del cólera y para mejorar las intervenciones preventivas y de control.



La distribución de casos de cólera entre diferentes grupos de edad revela una compleja interacción entre diversos factores epidemiológicos y contextuales. Por ejemplo, en estudios realizados en la provincia de Guantánamo, se observó que el grupo más afectado dentro de la población pediátrica estaba comprendido entre los 5 y 14 años, lo cual guarda cierta similitud con los resultados obtenidos en este estudio. Sin embargo, otros investigadores han reportado una mayor proporción de casos en niños menores de cinco años, aunque algunos de estos estudios se centraron en poblaciones hasta los 10 años de edad.^(35,125,126,127)

La disparidad en los resultados puede atribuirse al carácter endémico o epidémico del cólera en las regiones estudiadas. En áreas donde la enfermedad es endémica, es más probable que los niños mayores se vean afectados debido a una exposición continua al agente patógeno y a la falta de inmunidad adquirida. Por el contrario, en brotes epidémicos, cualquier grupo de edad puede estar en riesgo, ya que la población puede carecer de inmunidad previa al no haber estado expuesta anteriormente al patógeno.

Resulta llamativo el predominio del sexo femenino entre los casos estudiados, lo cual contraviene las expectativas basadas en teorías genéticas que sugieren una mayor vulnerabilidad de los varones a las infecciones debido a la presencia de un solo cromosoma X. No obstante, este hallazgo coincide con los reportes de otros estudios y señala la necesidad de investigaciones adicionales para comprender mejor los factores subyacentes que pueden influir en la susceptibilidad al cólera según el sexo.^(29,32)

La investigación de Bwire⁽¹²⁸⁾ revela resultados divergentes en este aspecto, muestra una mayor frecuencia de cólera en el sexo femenino en algunas zonas y viceversa en otras. Estudios realizados en diversas regiones, como Lázaro Cárdenas en México,⁽¹²⁹⁾ Jigawa en Nigeria,⁽¹³⁰⁾ y Camerún,⁽¹³¹⁾ indican que los enfermos eran mayoritariamente del sexo masculino, lo que contrasta con los hallazgos aquí expuestos. Por otro lado, Kiseru⁽¹²⁷⁾ encontró una distribución equitativa entre ambos sexos, con un 50 % de casos para cada grupo.

En conclusión, la distribución de casos de cólera según grupos de edad y sexo puede variar según el contexto epidemiológico y las características específicas de la población estudiada. Estos hallazgos destacan la importancia de considerar múltiples factores en la evaluación y manejo de la enfermedad, así como la necesidad de continuar investigando para comprender mejor la enfermedad y desarrollar estrategias efectivas de prevención y control.

En cuanto al estado del paciente, el presente estudio encontró un bajo porcentaje de casos reportados como graves, aunque superior al hallado por Segura.⁽³¹⁾ Sin embargo, es crucial considerar que se desconocen los criterios utilizados por el autor para clasificar la gravedad en los pacientes con cólera, lo que podría explicar las discrepancias en los porcentajes registrados y, al mismo tiempo, dificultar la comparación.

Estas diferencias podrían atribuirse a la cepa de *Vibrio cholerae* Ogawa que circula desde el inicio de la séptima pandemia en América Latina, la cual se caracteriza por un gran número de pacientes asintomáticos o con síntomas leves. Además, es importante tener en cuenta que la definición de diarrea grave varía entre los estudios, algunos autores la definen como deposiciones líquidas o blandas frecuentes que requieren atención médica

o rehidratación intravenosa, lo que puede diferir de la clasificación basada en síntomas y tratamiento utilizada en esta investigación.^(132,133)

En la práctica asistencial, la clasificación de un paciente como grave o no se basa, generalmente, en la evaluación de la presencia de síntomas y su respuesta al tratamiento, especialmente en lo que respecta al esquema de hidratación. Este esquema se divide en tres categorías:

- A: se refiere a la prevención de la deshidratación.
- B: indica algún grado de deshidratación.
- C: implica deshidratación severa y/o *shock* hipovolémico.^(109,133)

Es importante señalar que esta clasificación se basa principalmente en los síntomas y la terapia administrada, lo que puede diferir de la definición operacional utilizada en la variable “estado del paciente” en algunos estudios. Esto puede llevar a discrepancias en los resultados y dificultar la comparación entre diferentes investigaciones.

La literatura científica señala que todos son susceptibles a la infección por *Vibrio cholerae*, pero ciertos factores pueden aumentar la probabilidad de sufrir la enfermedad o experimentar síntomas graves. El cólera puede presentarse como casos aislados o brotes que pueden convertirse en epidemias si no se controlan a tiempo, y de estas, puede persistir un estado endémico. Los factores de riesgo sociales incluyen vivir en entornos insalubres, con falta de higiene y en condiciones de hacinamiento, así como la falta de acceso a agua potable y una disposición inadecuada de excretas y residuos. Otros determinantes sociales de la salud que son frecuentes en las epidemias incluyen la pobreza, la baja escolaridad, la vivienda precaria, el hacinamiento en comunidades sin infraestructura básica y las malas condiciones de trabajo, entre otros, que pueden influir en los comportamientos relacionados con la salud y aumentar los comportamientos de riesgo.

Además, diversos estudios han abordado los factores socio-epidemiológicos presentes en los pacientes con cólera. Estos estudios han explorado una amplia gama de factores, incluidos aquellos relacionados con las condiciones de vida, el acceso al agua potable y la atención médica, así como factores socioeconómicos y culturales. Entender estos factores es crucial para comprender la dinámica de la enfermedad y desarrollar estrategias efectivas de prevención y control.^(134,135,136)

En cuanto al estado nutricional, es un factor que no ha sido ampliamente abordado en la literatura en relación con el cólera. Sin embargo, en este estudio se observó una baja frecuencia de pacientes malnutridos, ya que la mayoría de la población pediátrica en Cuba se encuentra en un estado de nutrición adecuado. Se trabaja en identificar y tratar específicamente a los pacientes con mayor riesgo nutricional.⁽¹³⁷⁾

A nivel global, la incidencia de cólera es más alta en países en desarrollo y afecta especialmente a los niños que sufren de desnutrición aguda, quienes son nueve veces más propensos a padecer enfermedades e infecciones. Durante crisis humanitarias, como la hambruna en Somalia en 2011, la mayoría de las muertes infantiles fueron causadas por enfermedades como la diarrea y el sarampión.⁽¹³⁸⁾



Además, se ha observado que el sobrepeso u obesidad pueden tener implicaciones en la respuesta inmune del cuerpo, lo que puede afectar la gravedad de la enfermedad en casos de cólera. La hipoxia local del tejido adiposo en personas con sobrepeso puede desencadenar una respuesta inflamatoria que agrava la enfermedad.^(139,140)

En relación con el consumo de alimentos en la calle, varios estudios coinciden en señalar que representa un factor de riesgo para la transmisión del cólera. Por ejemplo, Pérez,⁽²⁸⁾ y Herrero⁽¹⁴¹⁾ observaron que los pacientes adquirían alimentos de vendedores ambulantes, quienes no cumplían con las medidas adecuadas de higiene y sanidad. Este hallazgo es respaldado por Piarroux y Rebadeut,⁽¹⁴²⁾ quienes plantean que el cólera se origina a partir de la contaminación de agua y alimentos por parte de personas infectadas que no consumen agua hervida ni alimentos preparados adecuadamente.

En cuanto a la asociación entre el grupo sanguíneo O y la gravedad del cólera, este estudio encontró una alta frecuencia de dicho grupo sanguíneo en pacientes graves, aunque no se han encontrado trabajos que describan la frecuencia de este grupo sanguíneo en los enfermos de cólera. Sin embargo, estudios recientes *in vitro* han demostrado que la toxina del cólera tiene un efecto más potente en la inducción de AMPc en células intestinales de individuos con grupo sanguíneo O en comparación con aquellos con grupo sanguíneo A. Esta relación se ha observado específicamente en el cólera biotipo El Tor.

Aunque varios estudios han mostrado una asociación entre el grupo sanguíneo O y la probabilidad de desarrollar enfermedad diarreica aguda severa por *Vibrio cholerae*, aún no se comprende completamente el mecanismo subyacente. Se ha sugerido que puede haber diferencias en la secreción de fluidos, peristaltismo, moco y microflora intestinal según el grupo sanguíneo. Además, se ha planteado la posibilidad de que el *Vibrio cholerae* se adhiera de manera diferente a los enterocitos en personas con diferentes grupos sanguíneos. Asimismo, se ha demostrado que la eficacia de la vacuna oral contra el *Vibrio cholerae* es menor en individuos con grupo sanguíneo O, lo que sugiere la existencia de un posible defecto inmunológico específico en estas personas. Sin embargo, se requieren más investigaciones para comprender completamente estos mecanismos y su implicación en la susceptibilidad al cólera.⁽¹⁴³⁾

En relación con la estancia en zonas afectadas, varios estudios han identificado este factor como un riesgo para la adquisición del cólera, especialmente en países donde la enfermedad es endémica. Aunque no se han proporcionado porcentajes específicos, la literatura destaca la importancia de este factor como un elemento clave en la propagación de la enfermedad.

El hacinamiento también se ha identificado como un factor que influye en la contaminación por *Vibrio cholerae*. En Cuba⁽¹⁴⁴⁾ se utiliza el término hacinamiento para describir la situación en la que una gran cantidad de personas habita en un espacio reducido, mientras que en países desarrollados se utilizan términos como fiestas, bodas y reuniones sociales. En países en desarrollo, el hacinamiento puede referirse a conglomerados humanos, asentamientos en refugios durante catástrofes, poblaciones carcelarias, entre otros.^(145,146)



Por otro lado, la comorbilidad en pacientes con cólera no ha sido estudiada en las investigaciones revisadas. Sin embargo, es importante considerar que la presencia de enfermedades crónicas en la infancia puede hacer a estos pacientes más vulnerables a las complicaciones del cólera. Este aspecto podría ser una fortaleza del sistema de salud cubano, que tiene la capacidad de estudiar este tipo de pacientes y comprender mejor su manejo clínico.

Una posible explicación para la falta de estudio de la comorbilidad podría ser que en países desarrollados, donde existen enfermedades crónicas comunes como la obesidad, la diabetes *mellitus* y la hipertensión arterial, se ha centrado la atención en la investigación y el manejo de estas enfermedades, mientras que el cólera, al ser un problema de salud más común en países en vías de desarrollo, ha recibido mayor atención en términos de morbilidad, mortalidad y estrategias de prevención y control.

En cuanto a la higiene, los resultados son variados, algunos estudios han encontrado un predominio de buenas condiciones higiénicas y otros han reportado un alto porcentaje de pacientes con malas condiciones sanitarias. Esto resalta la importancia de continuar promoviendo prácticas higiénicas adecuadas como medida fundamental para prevenir la propagación del cólera.^(147,148)

Es bien sabido que las malas condiciones higiénicas y sanitarias, tanto en el hogar como fuera de él, favorecen la proliferación de microorganismos y la transmisión de enfermedades infecciosas. Según Kenneth,⁽⁵⁷⁾ la incidencia de casos de cólera está estrechamente vinculada a la pobreza y al saneamiento deficiente.

En nuestro estudio, se observó que los pacientes tenían contacto con personas enfermas de cólera o portadores asintomáticos, aunque esta incidencia fue considerablemente menor que la reportada por Pérez en Perú.⁽²⁸⁾ Varios estudios también han señalado el contacto con individuos enfermos o portadores como un importante factor de riesgo para la adquisición de la enfermedad, especialmente si no se toman las medidas higiénicas adecuadas para prevenir la transmisión.⁽¹⁴⁹⁾

La presencia de niveles bajos de acidez gástrica se ha asociado con formas más graves de la enfermedad. En el presente estudio, se encontró un bajo porcentaje de pacientes con aclorhidria o hipoclorhidria, en la literatura revisada no se han hallado estudios que permitieran comparar ese resultado. Lo anterior podría explicarse por la baja frecuencia de uso de inhibidores de la bomba de H_2 y protones, así como por la escasa prevalencia de enfermedades que modifiquen el pH gástrico en la población pediátrica.

Estudios recientes han explorado la influencia de la microbiota en la regulación del sistema inmune, aunque aún no se comprende completamente el mecanismo fisiopatológico detrás de esta relación. Sin embargo, estas investigaciones sugieren un papel crucial de la microbiota en la modulación de la respuesta inmune y la susceptibilidad a enfermedades infecciosas.^(150,151,152)

Según el estudio de Segura,⁽³¹⁾ la mayoría de los pacientes buscó atención médica entre 24 y 48 h después del inicio de los síntomas, lo cual coincide con este estudio en cuanto al patrón de comportamiento, aunque no en los valores de frecuencia relativa. Sin embargo,



otros autores han encontrado resultados divergentes, con un mayor porcentaje de pacientes que buscó atención médica dentro de las primeras 24 h.^(125,126,153) El retraso en la búsqueda de atención médica puede aumentar la gravedad de la enfermedad y la tasa de mortalidad, ya que el cólera tiene la capacidad de ser letal en pocas horas desde el inicio de los síntomas. Es importante tener en cuenta que, aunque un paciente busque atención médica rápidamente, no está exento de complicaciones, ya que la respuesta individual a la toxina puede variar. La fortaleza del sistema radica en el diagnóstico oportuno y la calidad de la atención al paciente, el inicio del tratamiento de manera inmediata disminuye significativamente la probabilidad de complicaciones.

En cuanto al número de deposiciones y vómitos en las primeras 24 h, los resultados de esta investigación coinciden con los hallazgos de otros estudios, muestran que la mayoría de los pacientes tenía un número limitado de deposiciones y vómitos. Este patrón puede estar relacionado con el hecho de que el vómito es un signo de alarma que motiva a los cuidadores a buscar atención médica rápidamente, en especial, en entornos como Cuba, donde la asistencia médica es accesible y gratuita.

En cuanto a los vómitos totales, los estudios de Aguilera⁽¹⁵³⁾ y de Colombara⁽¹⁵⁴⁾ reportan porcentajes considerablemente más altos que los encontrados en este análisis. La literatura médica destaca las diarreas líquidas como una característica fundamental del cuadro clínico del cólera, lo que coincide con los hallazgos de esta investigación. Otros autores utilizan la terminología acuosa para describir la misma categoría de la variable y reportan porcentajes más bajos que los encontrados en este estudio.⁽¹²⁵⁾

Aunque el cólera, cuando es tratado adecuadamente, no produce complicaciones a largo plazo, se ha demostrado que, al igual que otras causas de diarrea, puede contribuir al desarrollo de una enteropatía crónica y malnutrición en niños menores de 5 años.⁽¹⁵⁵⁻¹⁵⁶⁾ La enfermedad diarreica por cólera es un ejemplo típico del mecanismo de producción de la diarrea secretoria, lo que justifica la vigilancia estricta de estos pacientes y la importancia de un tratamiento oportuno con rehidratación.⁽³²⁾

En relación con el aspecto de las deposiciones, los resultados difieren de algunos estudios donde se reporta un alto porcentaje de deposiciones sin sangre, moco y con aspecto de agua de arroz.^(125,154) Sin embargo, coinciden con otros estudios que encuentran bajos porcentajes de estas características. Es sorprendente que en este estudio el olor a pescado de las deposiciones, característico del cólera, se haya presentado en un porcentaje muy bajo, lo cual constituye una particularidad en los casos analizados. Este hallazgo coincide con estudios realizados en Santiago de Cuba.⁽¹⁵⁷⁾

En cuanto al dolor,^(153,154) se encontró en bajo porcentaje, en línea con otros estudios, aunque algunos reportan porcentajes más altos. El dolor se asocia principalmente a alteraciones del medio interno, no obstante, en este estudio no se exploró la asociación entre estas variables ni se aplicó una escala para clasificar el dolor.

En relación con la fiebre, los resultados de esta investigación coinciden con algunos estudios previos, como el de Aguilera,⁽¹⁵³⁾ que también reportaron una frecuencia moderada de fiebre en pacientes con cólera. Sin embargo, otros estudios, como el de Segura,⁽³¹⁾

han encontrado cifras más bajas de fiebre. Es importante tener en cuenta que la fiebre puede estar asociada con otras comorbilidades agudas, la deshidratación severa también puede contribuir a su aparición. En este estudio, la baja frecuencia de comorbilidad y de deshidratación severa puede explicar los resultados encontrados en cuanto a la fiebre.⁽¹⁵⁸⁾ Además, es conveniente mencionar que esta investigación no tuvo como objetivo principal buscar asociaciones entre la fiebre y otras variables, por lo que se necesitarían estudios específicos para explorar estas relaciones con mayor profundidad.

Se constató que la deshidratación fue la complicación más frecuente, aunque no se manifestó en porcentajes altos. Estos resultados están en línea con otros estudios que han obtenido hallazgos similares en cuanto a la prevalencia de deshidratación en pacientes con cólera. Sin embargo, es importante destacar que puede haber variabilidad en los resultados debido a diferencias en la población analizada y en los criterios de diagnóstico y clasificación de la deshidratación utilizados en cada estudio.^(159,160)

Con relación al tipo de deshidratación, este estudio encontró un porcentaje muy bajo de deshidratación severa, similar a un estudio realizado en Buenos Aires⁽¹⁶¹⁾ que incluyó zonas urbanas y rurales. Sin embargo, otros estudios, como el de Aguilera⁽¹²³⁾ en Honduras, reportaron porcentajes significativamente más altos de deshidratación moderada a severa. Las discrepancias pueden deberse a diferencias en las poblaciones estudiadas, así como en los criterios utilizados para clasificar la deshidratación.⁽¹⁶²⁾

La reposición rápida de líquidos y electrolitos es fundamental en el tratamiento de los pacientes con cólera, ya que la acidosis y otros trastornos hidroelectrolíticos pueden ser complicaciones graves de la enfermedad. Aunque estos estudios revisados mencionan la asociación de la acidosis con el cólera, no proporcionan porcentajes específicos de esta complicación.^(159,160,161,162)

En cuanto a la hipopotasemia y la hipoglucemia, esta investigación encontró porcentajes muy bajos, en concordancia con otros estudios.^(31,123) Sin embargo, algunas investigaciones⁽¹²⁵⁾ reportan porcentajes más altos de estas complicaciones. Es importante destacar que, en los niños, el cólera puede complicarse con una hipoglucemia grave, lo que resalta la importancia de monitorear los niveles de glucosa en estos pacientes.

La incidencia de fallo renal agudo en pacientes infectados por el *Vibrio cholerae* es del 5 %, pero esta complicación presentó un bajo porcentaje en los pacientes analizados aquí, en línea con algunos estudios previos. Sin embargo, otros reportan porcentajes más elevados de insuficiencia renal aguda en pacientes con cólera grave, lo que sugiere una variabilidad en la presentación de esta complicación y puede estar influenciada por diversos factores, como la gravedad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.⁽¹⁶³⁾

En resumen, aunque el cólera puede complicarse con diversas alteraciones hidroelectrolíticas y trastornos metabólicos, la incidencia y gravedad de estas complicaciones pueden variar entre diferentes poblaciones y contextos clínicos. La monitorización cuidadosa y el manejo adecuado de estas complicaciones son fundamentales para mejorar los resultados en los pacientes con cólera.



El riesgo de desarrollar insuficiencia renal aguda no está necesariamente asociado con la gravedad inicial de la deshidratación al momento de la admisión del paciente, sino más bien con la capacidad de restablecer con éxito la hidratación utilizando soluciones polielectrolíticas orales o endovenosas después de la expansión inicial y la recuperación de la diuresis. Lo anterior puede explicar el bajo porcentaje de insuficiencia renal aguda encontrado en el estudio, ya que Cuba cuenta con protocolos bien establecidos para el diagnóstico y tratamiento oportunos de estas complicaciones.

En cuanto al tratamiento con antibióticos, los resultados indican que la mayoría de los pacientes respondieron favorablemente entre las primeras 24 y 72 h. Aunque existen opiniones divergentes sobre la indicación de antimicrobianos en el tratamiento del cólera, esta investigación siguió protocolos internacionales que recomiendan la administración de antibióticos en aquellos pacientes con sospecha de sepsis bacteriana o compromiso sistémico severo.⁽⁹⁰⁾ La rápida mejoría observada en la mayoría de los pacientes dentro de las primeras 48 h sugiere una adecuada eficacia del tratamiento antimicrobiano empleado, aunque puede predisponer a la resistencia antimicrobiana.⁽¹¹¹⁾

En relación con la estadía hospitalaria, este estudio reveló que los pacientes generalmente permanecieron en el hospital tres días o menos, en contraste con otros estudios que han reportado estadías más prolongadas. La rápida recuperación y respuesta al tratamiento del cólera puede explicar la corta estadía hospitalaria observada en este estudio, lo cual refleja la eficacia del sistema de atención médica en la gestión de la enfermedad.^(125,127,158)

Sobre la identificación de factores pronósticos, el análisis univariado reveló que el estado nutricional, las condiciones higiénicas deficientes, el número de deposiciones en las primeras 24 h, el número de vómitos previo al ingreso, la apariencia y el olor de las deposiciones estaban significativamente asociados con el estado del paciente. Sin embargo, en el análisis multivariado, solo tres variables fueron seleccionadas para formar parte del modelo: el número de vómitos previo al ingreso, la apariencia de agua de arroz en las heces y el estado nutricional.

El vómito se identificó como un síntoma importante de gravedad en el cólera, ya que puede provocar deshidratación si el paciente no recibe una adecuada reposición de líquidos y electrolitos. Es crucial que los pacientes intenten usar la vía oral para rehidratarse, y si experimentan vómitos, se les debe permitir descansar antes de intentar nuevamente la rehidratación oral. Así, pueden mejorar las condiciones del paciente antes de buscar atención médica y reducir el riesgo de complicaciones graves asociadas con la deshidratación.

La apariencia de “agua de arroz” en las heces se caracteriza por la ausencia de materia fecal, un aspecto blanquecino y espumoso, y la falta de proteínas, lo que refleja una hipersecreción de electrolitos. En casos leves, puede no diferenciarse de otras causas de diarrea, pero en casos severos o graves, estas deposiciones indican grandes pérdidas de sodio, potasio y bicarbonato, lo que puede conducir rápidamente a una hipovolemia

severa y, en última instancia, al *shock* hipovolémico, hipopotasemia, fallo renal agudo, acidosis láctica y coma hipoglucémico.

En términos de pronóstico, los pacientes malnutridos o en riesgo de desnutrición tienen diselectrolitemia, lo que los predispone a pérdidas de volumen y complicaciones relacionadas con el equilibrio interno del cuerpo. Por otro lado, los pacientes obesos tienen una mayor propensión a deshidratarse debido a la naturaleza hidrófoba del tejido graso, lo que significa que pueden deshidratarse más fácilmente que otros pacientes con pérdidas de líquido relativamente menores.

El modelo desarrollado⁽¹⁶⁵⁾ en el estudio permite predecir la probabilidad de que un paciente pediátrico evolucione hacia la gravedad en función de un conjunto de variables presentes en el individuo evaluado. Esta estimación de probabilidad puede ser útil en la práctica clínica para que el médico tenga una idea de la evolución del paciente y pueda tomar decisiones oportunas, como la necesidad de ingreso hospitalario (fig. 2.4). Es importante destacar que no hay investigaciones con resultados similares disponibles para comparar este modelo.

En la evaluación del modelo pronóstico, se destaca la importancia de la estadística aplicada a la salud, especialmente en la creación de modelos epidemiológicos y de predicción que ayuden en la toma de decisiones clínicas y en la gestión de políticas de salud. Estos modelos pueden ayudar a personalizar la terapia, identificar grupos de riesgo y mejorar la eficacia de los programas de salud.

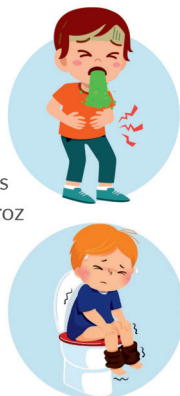
Los modelos matemáticos desempeñan un papel crucial en la formulación de políticas de salud al integrar una amplia gama de evidencia en un marco coherente y explícito. Además, ayudan a evitar el uso aislado de la intuición y pueden reducir el riesgo, el tiempo y el costo asociados con la investigación primaria. El modelo desarrollado aquí utiliza variables de fácil obtención a través de una anamnesis y examen físico adecuados, y ha demostrado ser válido como instrumento de pronóstico. Su incorporación en la práctica clínica podría mejorar la toma de decisiones, especialmente en lo que respecta a la necesidad de ingreso hospitalario en pacientes con cólera.

Es importante destacar que, aunque Cuba no ha sufrido brotes graves de cólera, el riesgo de que la enfermedad ingrese al país siempre está presente. Por lo tanto, contar con un modelo de predicción de la gravedad del cólera en la edad pediátrica podría ser de gran interés para el sistema de salud cubano, ya que ayudaría a evitar complicaciones graves en los pacientes, reducir los costos asociados con los ingresos hospitalarios y optimizar la asignación de recursos humanos y materiales.

El uso creciente de estos modelos en salud requiere que los profesionales mantengan una actitud crítica hacia ellos, que cuestionen sus orígenes, características y modos de uso. Es importante validar estos modelos en la práctica clínica y ajustarlos según sea necesario antes de su implementación a gran escala. Por lo tanto, sería beneficioso probar este modelo durante un brote de cólera en el país y evaluar su desempeño en comparación con la realidad clínica. Ello permitiría decidir sobre su institucionalización y uso continuo en el futuro.



Menos de 5 vómitos,
asociados con deposiciones
con aspecto de agua de arroz
y no desnutrición



Ingreso domiciliario,
sales de rehidratación oral,
antibiótico y supervisión
del médico de familia

Menos de 5 vómitos,
asociados con deposiciones
con aspecto de agua de arroz
y algún grado de desnutrición



Ingreso domiciliario,
sales de rehidratación oral,
antibiótico y supervisión
del médico de familia

Más de 5 vómitos,
asociados con deposiciones
con aspecto de agua
de arroz y malnutrición
por defecto o exceso



Ingreso hospitalario,
hidratación parenteral
y antibioticoterapia

Fig. 2.4. Conducta recomendada basada en el modelo pronóstico de gravedad de cólera en pacientes pediátricos.

Referencias bibliográficas

1. Chissaque A, De Deus N, Vubil D, Mandomando I. The Epidemiology of Diarrhea in Children Under 5 Years of Age in Mozambique. *Curr Trop Med Rep*. 2018;5(3):115-124. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40475-018-0146-6>
2. Organización Mundial de la Salud. Cólera. Ginebra: OMS; 2024. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cholera>
3. Gidado S, Awosanya E, Haladu S, Ayanleke HB, Idris S, Mamuda I et al. Cholera outbreak in a naïve rural community in Northern Nigeria: the importance of hand washing with soap, September 2010. *Pan Afr Med J*. 2018;30:5. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6093587/>
4. Clemens JD, Nair GB, Ahmed T, Qadri F, Holmgren J. Cholera. *Lancet*. 2017; 390(10101):1539-1549. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30559-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30559-7)
5. Midani FS, Weil AA, Chowdhury F, Begum YA, Khan AI, Debela MD, et al. Human Gut Microbiota Predicts Susceptibility to *Vibrio cholerae*. *J Infect Dis*. 2018;218(4):645-653. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy192>
6. Al-Mandhari A, Musani A, Abubakar A, Malik M. Cholera en Yemen: persisten las preocupaciones sobre el reciente aumento, pero los esfuerzos de control son prometedores. *East Mediterr Health J*. 2018;24(10):971-972. Disponible en: https://applications.emro.who.int/emhj/v24/10/EMHJ_2018_24_10_971_972.pdf
7. Lekshmi N, Joseph I, Ramamurthy T, Thomas S. Changing facades of *Vibrio cholerae*: An enigma in the epidemiology of cholera. *Indian J Med Res*. 2018;147(2):133-141. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5991131/>
8. Ortega Mendoza E, Márquez Plancarte T, Espinoza Sampayo C, Salazar Campos A. Cólera, enfermedad reemergente en México: Brote Comunitario en Hidalgo. *JONN-PR*. 2019;4(2):185-196. Disponible en: <https://www.jonnpr.com/PDF/2827.pdf>
9. OMS. Notas descriptivas /Cólera. Última actualización 5 diciembre 2024. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cholera>
10. Carmona-Torrea F, Yustea JR, del Pozo JL. Cólera y otras infecciones del género *Vibrio*. *Medicine*. 2018;12(50):2952-62. Disponible en: <https://www.medicineonline.es/es-colera-y-otras-infecciones-del-genero-vi-articulo-S0304541218300350>
11. Benito Sánchez A, Cayetana Ruiz Zaldibar C, Vicario Merino A. Evaluación de la respuesta humanitaria al cólera en las intervenciones WASH. *Rev Esp Salud Pública*. 2021; 95:e1-13. Disponible en: <https://ojs.sanidad.gob.es/index.php/resp/article/view/640>
12. Organización Mundial Salud. Cólera – Situación mundial. 2023. Disponible: <https://www.who.int/es/emergencies/disease-outbreak-news/item/2023-DON437>

13. Ohene SA, Klenyuie W, Sarpeh M. Assessment of the response to cholera outbreaks in two districts in Ghana. *Infect Dis Poverty*. 2016;5(99). DOI: <https://doi.org/10.1186/s40249-016-0192-z>
14. OMS. Cólera. OMS; Datos y cifras. 2021. Disponible en: [Cólera \(who.int\)](https://www.who.int/es/news/item/22-09-2023-new-analysis-confirms-world-seeing-an-upsurge-of-cholera).
15. Vásquez Awad D, Murillo LM, Iglesias Gamarra A. El cólera. *Medicina*. 2020;42(2):226-239. Disponible en: <https://anmdecolombia.org.co/wp-content/uploads/2020/07/Revisita-MEDICINA-129-Small.pdf>
16. Piret J, Boivin G. Pandemics Throughout History. *Front Microbiol*. 2021;11: 631736. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7874133/>
17. Castañeda Guillot C, Ramos Serpa G. Primeras pandemias en la historia de la humanidad. *Rev Cub Pediatr*. 2020; 92 (Supl especial): e1183. Disponible en: <https://revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/1183/714>
18. González Valdés LM, Casanova Moreno M de la C, Pérez Labrador J. Cólera: historia y actualidad. *Rev Ciencias Médicas*. 2011;15(4):280-294. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942011000400025
19. Organización Panamericana Salud. Alerta Epidemiológica: Actualización sobre la situación del Cólera en Haití. 2010. Disponible en: https://www.paho.org/sites/default/files/alertas_epi_2010_17_noviembre_brotes_colera.pdf
20. Organización Panamericana Salud. Alerta Epidemiológica: Cólera. 2010. Disponible en: https://www.paho.org/sites/default/files/alerta_epi_2010_27_octubre_brote_colera.pdf
21. Organización Panamericana Salud. Actualización Epidemiológica Cólera 5 de diciembre 2013. Resumen de la situación del cólera en la Región. Disponible en: <https://www3.paho.org/hq/dmdocuments/2013/5-diciembre-2013-Colera-Actualizacion-Epi.pdf>
22. OPS. Actualización Epidemiológica Cólera 28 de diciembre de 2017. Cólera en las Américas – Resumen de la situación. Disponible en: <https://reliefweb.int/report/dominican-republic/actualizaci-n-epidemiol-gica-c-lera-28-de-diciembre-de-2017>
23. OMS. Un nuevo análisis confirma el recrudecimiento del cólera en el mundo (22 de septiembre de 2023) Comunicado de prensa Ginebra, Suiza. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/22-09-2023-new-analysis-confirms-world-seeing-an-upsurge-of-cholera>
24. Cuba. Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas. Biblioteca Médica Nacional. El cólera en Cuba antecedentes y epidemiología. *Bibliomed Suplemento*. Disponible en: <https://files.sld.cu/bmn/files/2013/12/bibliomed-suplemento-enero-20142.pdf>
25. Sánchez Jacas I, Ramos Hernández L, Herrero Aguirre H, Berenguer Gouarnaluses M, Suárez Vélez HD. Evaluación del plan de prevención y control del cólera post-huracán Sandy. *Ccm*. 2016;20(4): 667-679. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812016000400006
26. MINSAP. Derecho a la Salud. Cuba apuesta por una salud de calidad para todos, desde la Atención Primaria publicada 12 diciembre 2020/ actualizada 1 julio 2021.
27. Verdasquera Corcho D, Ramos Valle I, Borroto Gutiérrez S, Rumbaut Castillo R, Pérez Ávila LJ, Alfonso Berrio L, et al. Capacidad de respuesta y desafíos del sistema de salud cubano frente a las enfermedades transmisibles. *Rev Panam Salud Pública*. 2018; 42:e30. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6386020/>

28. Pérez Rodríguez A, Monté Boada R, De la Vega Díaz J, Molina R, García Gómez V, Arca González JM. El cólera en un distrito de Perú. *Rev Cubana Med Trop*.1996; 48(3):204-208. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttex-t&pid=S0375-07601996000300016
29. Dalhat MM, Isa NH, Nguku P, Sani-Gwarzo N, Urban K, Abdulaziz M, et al. Descriptive characterization of the 2010 cholera outbreak in Nigeria. *BMC Public Health*. 2014; 14:1167. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-1167>
30. Salas Palacios SR, Valdés García LE, Amaro Guerra I, Pérez Andrés I. Factores ambientales, conductuales y sanitarios relacionados con el cólera en Santiago de Cuba. *Medisan*. 2015;9(9):1130-1139. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttex-t&pid=S1029-30192015000900009
31. Segura Prevost R, Gálvez Velázquez Y, Reyes Matos I. Aspectos clínicos y epidemiológicos del brote de cólera en la provincia Guantánamo. *Rev Inf Cient*. 2014;85(3):395-408. Disponible en: <https://revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/1130/2410>
32. Mena Miranda VR, Ávila Ochoa I, Cabrera Bueno AC, Febles García GM. Caracterización clínico-epidemiológica según la edad de los pacientes diagnosticados con cólera. *Rev Cub Pediatría*. 2019; 91(4): [aprox. 7 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312019000400004
33. Ramspek Ch L, Jage KJ, Dekke F W, Zoccali C van Diepel M. External validation of prognostic models: what, why, how, when and where? *Clinical Kidney Journal* 2021;14 (1) 49-58. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa188>
34. Mendieta-Pedroso M, Sotolongo-López J. El pronóstico y su importancia en la práctica clínica. *Revista Cubana de Medicina*. 2020; 58(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232019000300006
35. OMS. Brote de cólera 10 de marzo de 2023 | Preguntas y respuestas. Disponible en: https://www-who-int.translate.goog/news-room/questions-and-answers/item/cholera-outbreaks?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=es&_x_tr_hl=es&_x_tr_pto=tc
36. Clemens JD, Nair GB, Ahmed T, Qadri F, Holmgren J. Cholera. *Lancet*. 2017;390(10101):1539-1549. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30559-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30559-7)
37. Lonappan S Golecha R, Nair GB. Contrasts, contradictions and control of cholera. *Vaccine*. 2020; 38 (Suppl 1):A4-A6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.08.022>
38. Pérez Ortiz L, Madrigal Lomba R. El cólera en Cuba. Apuntes históricos. *Rev Méd Electrón*. 2010; 32 (Supl 7):[aprox. 5 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242010000700002
39. Sánchez Lera RM, Pérez Vázquez IA. Cólera: historia de un gran flagelo de la humanidad. *Rev Hum Med*. 2014;14(2): 547-569. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/hmc/v14n2/hmc18214.pdf>
40. OPS/OMS Consecuencias sanitarias del terremoto de Haití.11 febrero 2010. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/11-2-2010-consecuencias-sanitarias-terremoto-haiti>
41. Somarriba López L, Llanes Caballero R, Sánchez Pérez MJ. Cólera en Haití lecciones aprendidas por la Brigada Médica Cubana. La Habana: Editorial de Ciencias Médicas; 2013. Disponible en: <http://www.bvscuba.sld.cu/libro/colera-en-haiti-lecciones-aprendidas-por-la-brigada-medica-cubana/>

42. Valdés Gómez M, Navarro Machado V, Molina Moreira E, Torres Ros J, Lozano Leblanc A, César Carrero J, et al. Actualización en el manejo integral del cólera. Recomendaciones del taller de expertos. Cienfuegos 2014. Medisur. 2014;12(5): 687-692. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2014000500003
43. Fariñas Reinoso AT, Rodríguez Boza EM, Ramos Valle I, Vázquez Torres YC, Lage Dávila C, Díaz Díaz B, et al. Evaluación de la vigilancia microbiológica del cólera. Rev Cubana Med Gen Intgrl. 2013; 30(1):3-20. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252014000100002
44. Bonet-Gorbea M. Cólera en Haití. Lecciones aprendidas por la Brigada Médica Cubana. Rev Cubana Salud Pública. 2014; 40(3):418-20. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662014000300014
45. Zelada-Valdés A, León-Pérez TY, Fando-Calzada YA. El cólera, una enfermedad infecciosa reemergente. El candidato vacunal cv 638, una herramienta para su prevención. Rev CENIC Cienc Biol. 2015;46(2):131-43. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/1812/181237108003.pdf>
46. Estrada Paneque MU, Estrada Vinajera G, Vinajera Torres C. Cólera. Contexto clínico-epidemiológico y social. A propósito del brote epidémico en Granma, Cuba. Multimed. 2012;6(4): [aprox.5 p.]. Disponible en: <https://revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/601/955>
47. OPS/OMS. Actualización Epidemiológica Cólera 9 de octubre de 2015. Situación del Cólera en la región de las Américas. Disponible en: <https://www.paho.org/sites/default/files/2015-oct-9-cha-actualizacion-epi-colera.pdf>
48. OPS/OMS. Estrategia de Cooperación OPS/OMS 2018-2022. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/275329/ccs-cub-2018-2022-spa.pdf?ua=1>
49. OPS Actualización Epidemiológica Cólera 28 de diciembre de 2017 Cólera en las Américas – Resumen de la situación. Disponible en: <https://reliefweb.int/attachments/9a967d35-b02f-3a45-bfdc-44278d0f8cfe/2017-dic-28-phe-actualizacion-epi-c%C3%B3lera.pdf>
50. AEP. Comité asesor de vacunas. Empeora la situación del cólera en el mundo 09 marzo 2023. Disponible en: <https://vacunasaep.org/profesionales/noticias/colera-empeora-la-situacion-en-el-mundo>
51. WHO. Ending cholera a global ROADMAP to 2030. Disponible en: <https://www.gtfcc.org/wp-content/uploads/2019/10/gtfcc-ending-cholera-a-global-roadmap-to-2030.pdf>
52. Organización Mundial de la Salud. La salud en la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible. Informe del Director General. 78ª Asamblea Mundial de la Salud; 2025. Disponible en: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA78/A78_7Rev1-sp.pdf
53. Bénard AHM, Guenou E, Fookes M, Ateudjieu J, Kasambara W, Siever M, et al. Whole genome sequence of Vibrio cholerae directly from dried spotted filter paper. PLoS Negl Trop Dis. 2019;13(5):e0007330. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6559667/>
54. Heidelberg JF, Eisen JA, Nelson WC, Clayton RA, Gwinn ML, Dodson RJ, et al. DNA sequence of both chromosomes of the cholera pathogen Vibrio cholera. Nature. 2000; 406(6795):477–483. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8288016/>
55. Chaudhuri K. Structure, Genetics, and Mode of Disease of Cholera Toxin. In: Gopalakrishnakone, P., Balali-Mood M, Llewellyn L, Singh BR (eds). Biological Toxins and Bioterrorism. Toxinology. Springer, Dordrecht. 2015.

56. Ramamurthy T, Nandy RK, Mukhopadhyay AK, Dutta S, Mutreja A, Okamoto K, et al. Virulence Regulation and Innate Host Response in the Pathogenicity of *Vibrio cholerae*. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:572096. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.572096>
57. Peterson KM, Gellings PS. Multiple intrainestinal signals coordinate the regulation of *Vibrio cholerae* virulence determinants. *Pathog Dis*. 2018;76(1):126 DOI: <https://doi.org/10.1093/femspd/ftx126>
58. Ochi K, Mizuno T, Samanta P, Mukhopadhyay AK, Miyoshi SI, Imamura D. Recent *Vibrio cholerae* O1 Epidemic Strains Are Unable To Replicate CTXΦ Prophage Genome. *mSphere*. 2021; 6(3):e0033721. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8265649/>
59. Carmona Torres F, Yuste JR, del Pozo JL. Cólera y otras infecciones del género *Vibrio* Cholera and other *Vibrio* strain infections, *Continuada Acreditado* 2018;12(50):2952-296. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304541218300350>
60. Guerrero Becerra M, Reyes Gómez U, Soria Saavedra F, Reyes Hernández MU, Baeza Casillas JA, Espinosa Sotero M del C. Cólera. *Enf inf microbiol* 2022;42(1): 21-28. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/micro/ei-2022/ei221d.pdf>
61. Kaneko T, Colwell RR. Incidence of *Vibrio parahaemolyticus* in Chesapeake Bay. *Appl Microbiol*. 1975;30(2):251-7. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC187162/>
62. Kaneko T, Colwell RR. Adsorption of *Vibrio parahaemolyticus* onto chitin and copepods. *Appl Microbiol*. 1975;29(2):269-74. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC186957/>
63. Huq A. The role of planktonic copepods in the survival and multiplication of *Vibrio cholera* in the aquatic environment. College Park, MD: University of Maryland; 1984.
64. Huq A, West PA, Small EB, Huq MI, Colwell RR. Influence of water temperature, salinity, and pH on survival and growth of toxigenic *Vibrio cholerae* serovar O1 associated with live copepods in laboratory microcosms. *Appl Environ Microbiol*. 1984;48(2):420-4. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC241529/>
65. Nalin DR, Daya V, Reid A, Levine MM, Cisneros L. Adsorption and growth of *Vibrio cholerae* on chitin. *Infect Immun*. 1979;25(2):768-70. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC414510/>
66. Colwell R, Huq A. *Vibrios* in the environment: Viable but Non-Culturable *Vibrio cholerae*. In: Wachsmuth I, Blake P, Olsvik O, editors. *Vibrio cholerae* and Cholera: Molecular to Global Perspectives. Washington, D.C.: ASM Press; 1994. pp. 117-33.
67. Lipp E, Huq A, Colwell R. Effects of global climate on infectious disease: the cholera model. *Clin Microbiol Rev*. 2002;15(4):757-70. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC126864/>
68. Kiorboe T, Nielsen TG. Regulation of Zooplankton Biomass and Production in a Temperate, Coastal Ecosystem.1. Copepods. *Limnol Oceanogr*. 1994;39(3):493-507. Disponible en: <https://aslopubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.4319/lo.1994.39.3.0493>
69. Kaneko T, Colwell R. Ecology of *Vibrio parahaemolyticus* in Chesapeake Bay. *J Bacteriol*. 1973;113(1):24-32. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC251597/>



70. Huq A, Small E, West P, Huq M, Rahman R, Colwell R. Ecological relationship between *Vibrio cholera* and planktonic copepods. *Appl Environ Microbiol*. 1983;45(1):275–83. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC242265/>
71. Rawlings TK, Ruiz GM, Colwell RR. Association of *Vibrio cholera* O1 El Tor and O139 Bengal with the Copepods *Acartia tonsa* and *Eurytemora affinis*. *Appl Environ Microbiol*. 2007; 73(24):7926–33. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2168156/>
72. Almagro-Moreno S, Pruss K, Taylor RK. Intestinal Colonization Dynamics of *Vibrio cholerae*. *PLoS Pathog*. 2015;11(5):e1004787. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4440752/>
73. Somboonwit C, Menezes LJ, Holt DA, Sinnott JT, Shapshak P. Current views and challenges on clinical cholera. *Bioinformatics*. 2017;13(12):405-409. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5767916/>
74. Ojeda Rodríguez JA, Kahwaji CI. *Vibrio cholerae* Infection. In: Stat Pearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
75. Cho JY, Liu R, Macbeth JC, Hsiao A. The Interface of *Vibrio cholera* and the Gut Microbiome. *Gut Microbes*. 2021;13(1):1937015. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8244777/>
76. Li Y, Yang KD, Kong DC, Ye JF. Advances in phage display based nano immunosensors for cholera toxin. *Front Immunol*. 2023;14:1224397. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1224397>
77. Richterman A, Sainvilien DR, Eberly L, Ivers LC. Individual and Household Risk Factors for Symptomatic Cholera Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Infect Dis*. 2018;218(suppl_3):S154-S164. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy444>
78. Kuhlmann FM, Santhanam S, Kumar P, Luo Q, Ciorba MA, Fleckenstein JM. Blood Group O-Dependent Cellular Responses to Cholera Toxin: Parallel Clinical and Epidemiological Links to Severe Cholera. *Am J Trop Med Hygiene*. 2016; 95(2):440-443. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4973196/>
79. Salas Palacios SR, Valdés García LE, Amaro Guerra I, Pérez Andrés I. Factores ambientales, conductuales y sanitarios relacionados con el cólera en Santiago de Cuba. *Medisan* 2015;9(9):1130-1139. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192015000900009
80. Organización Panamericana de la Salud. Cólera: orientaciones y recursos técnicos. OPS/OMS; 2023. Disponible en: <https://www.paho.org/es/resurgimiento-colera-hispaniola/colera-orientaciones-recursos-técnicos>
81. Deen J, Mengel MA, Clemens JD. Epidemiology of cholera. *Vaccine*. 2020;38 (Suppl 1):A31-A40. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.07.078>
82. Montero DA, Vidal RM, Velasco J, George S, Lucero Y, Gómez LA, Carreño LJ, García-Betancourt R, O’Ryan M. *Vibrio cholerae*, classification, pathogenesis, immune response, and trends in vaccine development. *Front Med*. 2023;10:1155751. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1155751>
83. Alavi S, Mitchell JD, Cho JY, Liu R, Macbeth JC, Hsiao A. Interpersonal Gut Microbiome Variation Drives Susceptibility and Resistance to Cholera Infection. *Cell*. 2020;181(7):1533-1546.e13. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7394201/>

84. CDC.One Health. 23 octubre 2023. Disponible en: https://www-cdc-gov.translate.googleusercontent.com/one-health/about/index.html?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=es&_x_tr_hl=es&_x_tr_pto=tc
85. Song KR, Lim JK, Park SE, Saluja T, Cho SI, Wartel TA, et al. Oral Cholera Vaccine Efficacy and Effectiveness. *Vaccines* 2021;9(12): 1482. DOI: <https://doi.org/10.3390/vaccines9121482>
86. Kanungo S, Azman AS, Ramamurthy T, Deen J, Dutta S. Cholera. *Lancet*. 2022 Apr 9;399(10333):1429-1440. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00330-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00330-0)
87. Lippi D, Gotuzzo E, Caini S. Cholera. *Microbiol Spectr* 2016;4(4). DOI: <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.poh-0012-2015>
88. Hsueh BY, Waters CM. Combating Cholera [version 1; peer review: 2 approved]. *F1000Research* 2019, 8(F1000 Faculty Rev):589. Disponible en: <https://core.ac.uk/download/pdf/200956391.pdf>
89. Mena Miranda VR, Ávila Ochoa I, Cabrera Bueno AC. Caracterización de las complicaciones de los pacientes diagnosticados con cólera en el Hospital Pediátrico de Centro Habana, 2013-2017. *Rev Cubana Pediatr*. 2020;92(1): e919. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312020000100005
90. Pinheiro P. Cólera: qué es, síntomas, transmisión y tratamientos. Actualizado en abril 17, 2023. Disponible en: <https://www.mdsau.de/es/enfermedades-infecciosas/colera/es/>
91. OPS. Recomendaciones para el manejo clínico de cólera. Washington DC, 29 de octubre de 2010. Disponible en: <https://www3.paho.org/hq/dmdocuments/2013/clinical-management-Nov-4-Spa.pdf>
92. Ravindra P, Prabhu N, Dinesh R, Ramesh V, Ramesh H, Ramesh S. Retrospective study on acute kidney injury among cholera patients in an outbreak in Whitefield, Bengaluru. *Int J Nephrol*. 2021; 2021:6682838. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/6682838>
93. Davies HG, Bowman C, Luby SP. Cholera - management and prevention. *J Infect*. 2017;74 (Suppl 1):S66-S73. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0163-4453\(17\)30194-9](https://doi.org/10.1016/S0163-4453(17)30194-9)
94. Hernández Sevillano B, Morán Magro MP, Pérez Fernández M, Mancha Ramos J, Martínez Miguel. Insuficiencia Renal Aguda. *Medicina: Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2023;13(80):4720-4729. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8956311>
95. Wolfe M, Kaur M, Yates T, Woodin M, Lantagne D. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Association between Water, Sanitation, and Hygiene Exposures and Cholera in Case-Control Studies. *Am J Trop Med Hyg*. 2018;99(2): 534-545. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6090371/>
95. Richterman A, Azman AS, Constant G, Ivers LC. The inverse relationship between national food security and annual cholera incidence: a 30-country analysis. *BMJ Global Health*. 2019;4(5):e001755. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6768341/>
96. Benito Sánchez A, Ruiz Zaldívar C, Vicario Merino Á. Evaluación de la respuesta humanitaria al cólera en las intervenciones WASH. *Rev Esp Salud Pública*. 2021;95:e1-13. Disponible en: <https://ojs.sanidad.gob.es/index.php/resp/article/view/640/938>
97. Lantagne D, Lehmann L, Yates T, Gallandat K, Sikder M, Domini M, String G. Lessons learned from conducting six multi-country mixed-methods effectiveness research studies

- on water, sanitation, and hygiene (WASH) interventions in humanitarian response. BMC Public Health. 2021;21(1):560. Disponible en: <https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-021-10597-z>
98. Aguilar Cordero MJ, Baena García L, Sánchez López AM, Guisado Barrilao R, Hermoso Rodríguez E, Mur Villar N. Beneficios inmunológicos de la leche humana para la madre y el niño: revisión sistemática. Nutr. Hosp. 2016;33(2):482-493. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112016000200046
 99. López AL, Gonzales ML, Aldaba JG, Nair GB. Killed oral cholera vaccines: history, development and implementation challenges. Ther Adv Vaccines. 2014;2(5):123-36. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4144262/>
 100. González Valdés Laura Margarita, Casanova Moreno María de la C, Pérez Labrador Joaquín. Cólera: historia y actualidad. Rev Ciencias Médicas. 2011;15(4): 280-294. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942011000400025
 101. Montero DA, Vidal RM, Velasco J, George S, Lucero Y, Gómez LA, et al. Vibrio cholerae, classification, pathogenesis, immune response, and trends in vaccine development. Front Med (Lausanne). 2023;10:1155751. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1155751>
 102. Pollitzer R, Swaroop S, Burrows W, World Health Organization. Cholera / R. Pollitzer; with a chapter on world incidence, written in collaboration with S. Swaroop, and a chapter on problems in immunology and an annex, written in collaboration with W. Burrows. World Health. 1959. Disponible en: <https://iris.who.int/handle/10665/41711>
 103. OMS. Cólera fecha de actualización 11 diciembre 2023. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cholera>
 104. OMS/OPS. Vacunas contra el cólera: Documento de posición de la OMS. Disponible en: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/241543/WER8513_117-128_SPA.PDF?sequence=1
 105. Allen C, Goldman R, Bhatt S, Simon H, Gorelick MH, Spandorfer PR, et al. A randomized trial of Plasma-Lyte A and 0.9 % sodium chloride in acute pediatric gastroenteritis. BMC Pediatrics. 2016;16: 117. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12887-016-0652-4>
 106. Houston KA, Gibb JG, Maitland K. Oral rehydration of malnourished children with diarrhoea and dehydration: a systematic review. Wellcome Open Res. 2017; 2:66. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5657219/>
 107. Anigilaje EA. Management of Diarrhoeal Dehydration in Childhood: A Review for Clinicians in Developing Countries. Front. Pediatr. 2018;(6):28. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00028>
 108. Das B, Jyoti Verma J, Kumar P, Ghosh A, Ramamurthy T. Antibiotic resistance in Vibrio cholerae: Understanding the ecology of resistance genes and mechanisms. Vaccine. 2020;38(Supl 1):A83-A82. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.06.031>
 109. Mena Miranda VR. Capítulo 12. Enfermedades del aparato digestivo: Cólera. En: Colectivo de autores. Diagnóstico y Tratamiento en Pediatría. 3a ed. La Habana: Editorial de Ciencias Médicas; 2016. 221-3. Disponible en: <http://www.bvscuba.sld.cu/libro/pediatría-diagnostico-y-tratamiento-tercera-edicion/>
 110. Williams PCM, Berkley JA. Guidelines for the management of pediatric cholera infection: a systematic review of the evidence. Pediatr Internat Child Health. 2018;38(1):S16-S31. DOI: <https://doi.org/10.1080/20469047.2017.1409452>

111. Cruz Infante Y, Fernández Abreu A, Bravo Fariñas L, Núñez Fidel A, Águila Sánchez A, Hernández Martínez JL, et al. Resistencia antimicrobiana y factores de virulencia en aislados de *Vibrio cholerae* O1. Cuba, 2012-2015. *Rev Cubana Med Trop*. 2021;73(1):e519. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602021000100007
112. Hemingway H, Croft P, Perel P, Hayden JA, Abrams K, Timmis A, et al. Prognosis research strategy (PROGRESS) 1: A framework for researching clinical outcomes. *BMJ*. 2013;346:e5595. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3565687/>
113. Estupiñán-Ramírez M, Trisancho-Ajamila R, Company-Sanchoa MC, Sánchez-Janáriz H. Comparación de modelos predictivos para la selección de pacientes de alta complejidad. *Gac Sanit*. 2019;33(1):60-65. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-91112019000100011
114. Tamargo Barbeito TO, Jiménez Paneque RE, Álvarez Rodríguez JM, Terry Villa O. Utilidad del Índice de Gravedad de Servicios Clínicos del Hospital Hermanos Ameijeiras. *Rev Cub de Salud Pública*. 2013;39(1):4-18. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662013000100002
115. Álvarez Aliaga A, Maceo Gómez LR, Frómata Guerra A. Índices de predicción, algunos aspectos metodológicos para su construcción y validación. *Multimed*. 2014;18(2). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/multimed/mul-2014/mul142j.pdf>
116. Steyerberg EW. Validación y actualización de los modelos clínicos predictivos: ¿cómo y por qué? *Rev Argentina Cardiología*. 2019;87(4):264-265. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/3053/305363202004/html/>
117. ONU. Cólera: La escasez de vacunas obliga a suspender el esquema de dos dosis. Actualizado: 19 octubre 2022. Disponible en: <https://news.un.org/es/story/2022/10/1516237>
118. Sena AGN, Schutt-Aine J, Arenas J, Akaba S. Momentos clave en el camino hacia la equidad en salud en la Organización Panamericana de la Salud. *Rev Panam Salud Pública*. 2023;47:e42. Disponible en: <https://www.scielosp.org/article/rpsp/2023.v47/e42/es/>
119. OMS. Cólera. Situación mundial. Actualizado 16 diciembre 2022. Disponible en: <https://www.who.int/es/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON426>
120. López AL, Macasaet LY, Ylade M, Tayag EA, Ali M. Epidemiology of cholera in the Philippines. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(1):e3440. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4287565/>
121. Sauvageot D, Njanpop-Lafourcade BM, Akilimali L, Anne J-C, Bidjida P, Bompangue D, et al. Cholera Incidence and Mortality in Sub-Saharan African Sites during Multi-country Surveillance. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(5):e0004679. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4871502/>
122. Más Bermejo P. Epidemiología y salud pública en Cuba: estrategia en el control de enfermedades. *Rev Cubana Salud Pública*. 2016;42(2):180-182. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubsalpub/csp-2016/csp162a.pdf>
123. Aguilera L, López M, Xovar-Calderón S, Cáceres-Mendoza C. Manifestaciones clínicas en niños con diagnóstico de cólera. *Rev Med Post UNAH*. 1998;3(1). Disponible en: <https://dokumen.tips/documents/manifestaciones-clinicas-en-ninos-con-diarrea-a-la-emergencia-del-hospital.html>
124. Ingelbeen B, Hendrickx D, Miwanda B, van der Sande MAB, Mossoko M, Vochten H, et al. Brotes recurrentes de cólera, República Democrática del Congo, 2008-2017.

- Emerg Infect Dis. 2019;25(5):856-864. Disponible en: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/25/5/18-1141_article
125. Nadri J, Sauvageot D, Njanpop-Lafourcade BM, Baltazar CS, Banla Kere A, Bwire G. Sensitivity, Specificity, and Public-Health Utility of Clinical Case Definitions Based on the Signs and Symptoms of Cholera in Africa. *Am J Trop Med Hyg.* 2018;98(4):1021-1030. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5928804/>
126. Fukuda J, Chaparro L, Yi A, Chea E, Miranda P, Martorell R, et al. Cólera en pediatría: Reporte preliminar. *Rev Méd Hered.* 1991;2(2). Disponible en: <https://revistas.upch.edu.pe/index.php/RMH/article/view/337/304>
127. Kisera N, Luxemburger C, Tornieporth N, Otieno G, Inda J. A descriptive cross-sectional study of cholera at Kakuma and Kalobeyei refugee camps, Kenya in 2018. *Pan Afr Med J.* 2020;37:197. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7813661/>
128. Bwire G, Munier A, Ouedraogo I, Heyerdahl L, Komakech H, Kagirita A, et al. Epidemiology of cholera outbreaks and socio-economic characteristics of the communities in the fishing villages of Uganda: 2011-2015. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11(3): e0005407. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005407>
129. Pastrana-Humnaco E, Abarca-Sánchez V, Herrera-Rivas G, Rodríguez-Arévalo J. Epidemia de cólera en Lázaro Cárdenas, Michoacán. *Rev Med IMSS.* 1994;32(3):259-61.
130. Nnaji RN, Ajumobi O, bala U, Oladimeji A, Sarki M, usman R. Cholera outbreak investigation, Gajala community, Birnin Kudu Local Government Area (LGA), Jigawa State, Nigeria, September 2015. *Int J Infect Dis.* 2016;45(Suppl):144-5. 16. Disponible en: [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(16\)30330-7/pdf](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(16)30330-7/pdf)
131. Yakum MN, Ateudjieu J, Guenou E, Walter EA, Ram M, Debes AK, et al. Health seeking behaviour among suspected cases of cholera in Cameroonian health districts in Lake Chad basin. *BMC Research Notes.* 2017;2(1):433. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13104-017-2756-9>
132. Harris JB, LaRocque RC, Qadri F, Ryan ET, Calderwood SB. Cholera. *Lancet.* 2012;379(9835):2466-2476. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60436-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60436-X)
133. Recomendaciones para el manejo clínico de cólera. Washington DC, 29 de octubre de 2010. Disponible en: <https://www3.paho.org/hq/dmdocuments/2013/clinical-management-Nov-4-Spa.pdf>
134. Saha A, Hayen A, Ali M, Rosewell A, Clemens JD, Raina MacIntyre C, et al. Socioeconomic risk factors for cholera in different transmission settings: An analysis of the data of a cluster randomized trial in Bangladesh. *Vaccine.* 2017; 35(37):5043-5049. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.07.021>
135. Grandesso F, Allan M, Jean Simon PS, Bonsy J, Blake A, Pierre R, et al. Risk factors for cholera transmission in Haiti during inter-peak periods: insights to improve current control strategies from two case-control studies. *Epidemiol Infect.* 2014;142(8):[about 10 p.]. Disponible en: <https://www.jstor.org/stable/24477099>
136. Matias WR, Teng JE, Hilaire IJ, Harris JB, Franke MF, Ivers LC. Household and individual risk factors for cholera among cholera vaccine recipients in rural Haiti. *Am J Trop Med Hyg* 2017;97(2):436-442. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5544067/>

137. Pineda Pérez S, Jiménez Acosta SM, Linares Rodríguez A. Capítulo 5. Alimentación y nutrición. En: Colectivo de autores. *Pediatría. Diagnóstico y tratamiento*. 3a ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2016. p. 52-57. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros_texto/pediatria_diagnostico_tmo_3eraedicion/pediatr_diagn_tratamiento_cap5.pdf
138. Chowdhury F, Ross AG, Islam MT, McMillan NAJ, Qadri F. Diagnosis, Management, and Future Control of Cholera. *Clin Microbiol Rev*. 2022;35(3):e0021121. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9491185/>
139. Preciado-Ortiz ME, Sánchez-Reyes K, Álvarez-Zavala M, González-Hernández LA, Ramos-Solano M, Andrade-Villanueva J. Obesidad e infecciones. *Rev Médica*. 2018;9(4):341-344. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmed/md-2018/md184n.pdf>
140. Ramírez de los Santos S, López Pulido EI, Guzmán Flores JM. Obesidad y Sistema inmune. *Elementos* 106. 2017;27. Disponible en: <https://elementos.buap.mx/directus/storage/uploads/00000000558.pdf>
141. Herrero López J, Valverde Ramón C, Escobedo Batista FE, Hodelín Pozo E, Mora Arias ME. Características clínico epidemiológicas de la enfermedad diarreica aguda por *Vibrio Cholerae* en pacientes de hasta 10 años. *Medisan*. 2018;22(4): [aprox.12 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192018000400006
142. Piarroux R, Rebadeut S. Le choler. *Rev Prat*. 2017;67(10):1117-1121. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30512613/>
143. Arifuzzaman M, Ahmed T, Rahman MA, et al. Individuals with Le (a+b-blood group have increased susceptibility to symptomatic *Vibrio cholerae* O1 infection. *PLoS Neglected Trop Dis*. 2011 [citado 20 Dic 2020];5:e1413 DOI: doi.org/10.1371/journal.pntd.0001413
144. Ortiz Gómez María Teresita. La Salud Familiar. *Rev Cubana Med Gen Integr*. 1999;15(4):439-445. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21251999000400017
145. Ingelbeen B, Hendrickx D, Miwanda B, van der Sande MAB, Mossoko M, Vochten H, et al. Brotes recurrentes de cólera, República Democrática del Congo, 2008-2017. *Emerg Infect Dis*. 2019;25(5):856-864. Disponible en: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/25/5/18-1141_article
146. Fatiregun A, Olowookere S, Isere E, Adejumo A. Epidemiología de un brote de cólera en un estado del suroeste de Nigeria. *Southern African Journal of Epidemiology and Infection*. 2012;102(6):[aprox. 3 p.]. DOI: <https://doi.org/10.1080/10158782.2012.11441510>
147. D'Mello -Guyett L, Gallandat K, Van den Bergh R, Taylor D, Bulit G, Legros D, et al. Prevention and control of cholera with household and community water, sanitation and hygiene (WASH) interventions: A scoping review of current international guidelines. *PLoS One*. 2020;15(1):e0226549. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0226549&type=printable>
148. Baker K, O'Reilly C, Levine M, Kotloff K, Nataro J, Ayers T, et al. Sanitation and Hygiene-Specific Risk Factors for Moderate-to-Severe Diarrhea in Young Children in the Global Enteric Multicenter Study, 2007-2011: Case-Control Study. *PLoS medicine*. 2016;13(5):e1002010. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002010>
149. Mena Miranda V. El microbioma intestinal en las etapas tempranas de la vida. En: Colectivo de autores. *La atención a la salud en los primeros mil días de la vida: Experiencia cubana*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2020. p. 101-107. Disponible en:

http://www.bvs.sld.cu/libros/atencion_1000dias_vida/atencion_1000_dias_de_la%20vida_partei_cap9.pdf

150. Wang C, Li Q, Ren J. Microbiota-Immune Interaction in Gut-Derived Infection. *Front Immunology*. 2019;10:1873. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01873>
151. Castañeda Guillot, C. Microbiota intestinal y salud infantil. *Rev Cubana Pediatr*. 2017;90(1):94-110. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75312018000100010&script=sci_arttext&lng=pt
152. Mena Miranda VR, Fernández Delgado BP. Relación entre microbiota intestinal, epigenética y exposoma en la salud materno infantil. *Rev Cubana Pediatr*. 2019;91(2): e786. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312019000200014
153. Aguilera L, López M, Xovar-Calderón S, Cáceres-Mendoza C. Manifestaciones clínicas en niños con diagnóstico de cólera. *Rev Med Post UNAH*. 1998;3(1). Disponible en: <https://dokumen.tips/documents/manifestaciones-clinicas-en-ninos-con-diarrea-a-la-emergencia-del-hospital.html>
154. Colombara DV, Cowgill KD, Faruque ASG. Risk factors for severe cholera among children under five in rural and urban Bangladesh, 2000-2008: A hospital-based surveillance study. *PLoS One*. 2013;8(1):e54395. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054395>
155. Herrera Benavente I, Comas García A, Mascareñas de los Santos A. Impacto de las enfermedades diarreicas agudas en América Latina. Justificación del establecimiento de un Comité de Enfermedades Diarreicas en SLIPE. *Rev Latin Infect Pediatr*. 2018;31(1):8-16. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/infectologia/lip-2018/lip181c.pdf>
156. Bragança Lima MV, Hinderaker SG, Ogundipe DE, Owiti PO, Kadai B, Maikere J. Asociación entre el resultado del tratamiento del cólera y el estado nutricional en niños de 2 a 4 años en Nigeria-Public Health Action 2021 ; 11 (2): 80-84(5):80-84(5). DOI: <https://doi.org/10.5588/pha.20.0078>
157. García Barrera CO, Fiel Iglesias L, Cabo de Villa Córdova F, Milán Ricardo L. La enfermedad diarreica aguda asociada a desnutrición en menores de cinco años. *Revista Información Científica*. 2012;74(2). Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/5517/551757272009.pdf>
158. Paul RC, Faruque AS, Alam M, Iqbal A, Zaman K, Islam N, et al. Incidence of severe diarrhoea due to *Vibrio cholerae* in the catchment area of six surveillance hospitals in Bangladesh. *Epidemiol Infect*. 2016;144(5):927-939. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4779420/>
159. Monteroa D, Cheistwerb A, Mirónb L, Lorenzo J. Deshidratación. Revisión de terapia de rehidratación oral. *Rev Hosp Niños (B. Aires)*. 2019;61(275):199-206 I 199. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/sms/resource/pt/biblio-1099996>
160. García Herrero MA, Olivas López de Soria C, López Lois. MG Deshidratación aguda en: *Protocolos diagnósticos y terapéuticos en urgencias de pediatría Sociedad. Internet Española de Urgencias de Pediatría (SEUP)*, 3ª Edición, 2019; pp:1-13.
161. Monteroa D, Cheistwerb A, Mirónb L, Lorenzo J. Deshidratación. Revisión de terapia de rehidratación oral. *Rev Hosp Niños (B. Aires)*. 2019;61(275):199-206. Disponible en: <http://revistapediatria.com.ar/wp-content/uploads/2020/02/275-2-deshidratacio%C-C%81n.pdf>

162. Mora Capín A, López López MR, Guibert Zafra B, de Ceano-Vivas La Calle M, Porto Abad R, Molina Cabañero JC, *et al.* Documento de recomendaciones sobre la rehidratación intravenosa rápida en gastroenteritis aguda. *An Pediatr.* 2022;92(2):523-535. Disponible en: <https://analesdepediatria.org/es-documento-recomendaciones-sobre-rehidratacion-intravenosa-articulo-S1695403321001909>
163. Silva H, López F, Alvarado A, Valdez G. Insuficiencia renal aguda durante una epidemia de Cólera, experiencia del Servicio de Nefrología del Hospital Dos de Mayo *Rev Méd Hered.* 2013;2(2). Disponible en: <https://revistas.upch.edu.pe/index.php/RMH/article/view/335>
164. Ayala Figueroa RI, Martínez Miranda R, Estrada Guzmán JD. Cálculo de curvas ROC utilizando una hoja de cálculo 2 febrero, 2018. Disponible en: <https://www.revista-portales-medicos.com/revista-medica/calculo-curvas-roc-utilizando-una-hoja-calculo/>
165. Martínez-Baz I, Delfrade I, Etxeberria J. Características y métodos estadísticos empleados en los artículos originales publicados en las revistas de Salud Pública en España. *Anales Sis San Navarra.* 2018;41(3):347-354. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272018000300347



Epílogo

En las páginas de este libro, se ha explorado en profundidad el modelo pronóstico de gravedad en pacientes pediátricos con cólera, abordando los aspectos clave que influyen en la evolución clínica y el desenlace de esta enfermedad devastadora. A través del análisis detallado de factores epidemiológicos, clínicos y biológicos, se trazó el camino hacia una comprensión más completa de cómo identificar y predecir la gravedad de esta enfermedad en el contexto pediátrico.

Este viaje ha llevado al lector a conocer los desafíos únicos que enfrentan los pacientes pediátricos con cólera, desde la rápida deshidratación hasta las complicaciones graves que pueden surgir en ausencia de tratamiento adecuado; a comprender la importancia de las intervenciones tempranas y la vigilancia constante de los signos vitales en la atención de pacientes vulnerables.

Además, se ha destacado la relevancia de los modelos pronósticos en la práctica clínica, su papel crucial en la toma de decisiones informadas y la asignación eficiente de recursos en entornos de atención médica limitados. Al integrar datos epidemiológicos y clínicos con herramientas de predicción basadas en modelos, los profesionales de la salud están más capacitados para identificar y priorizar la atención a los pacientes pediátricos con cólera a fin de evitar complicaciones graves.

Sin embargo, es justo reconocer que este trabajo está lejos aún de ser completo. Quedan preguntas importantes por responder y desafíos por superar en la lucha continua contra esta enfermedad. Es fundamental continuar investigando, colaborando y aplicando conocimientos para mejorar los resultados en todo el mundo.

En última instancia, este libro no solo es un compendio de conocimientos y hallazgos, sino también un llamado a la acción. Desde estas páginas se insta a todos los profesionales de la salud, investigadores y responsables políticos a unirse en el compromiso de proteger la salud y el bienestar de los niños afectados por el cólera, trabajando juntos hacia un futuro donde esta enfermedad sea una preocupación del pasado.

Sirva esta obra como un recurso valioso y una inspiración para todos aquellos que buscan mejorar la atención y el pronóstico de los pacientes pediátricos con cólera en todo el mundo.

¡Que la esperanza y el compromiso nos guíen en este importante viaje hacia un mañana más saludable para todos!



Modelo pronóstico de gravedad en pacientes pediátricos con cólera

Experiencia cubana

Vivian Rosario Mena Miranda

A través de un recorrido que abarca los fundamentos históricos, epidemiológicos, clínicos y genéticos del cólera, la obra ofrece una visión amplia de esta enfermedad que desde tiempos remotos ha sido una amenaza para la salud global.

Pero el texto no solo sintetiza conocimiento especializado sobre mecanismos de transmisión y estrategias de control, principalmente es una herramienta para mejorar la atención a los pacientes pediátricos con cólera.

A partir de una investigación aplicada al contexto cubano, la autora desarrolla un exhaustivo análisis de los factores pronósticos asociados a la gravedad en niños, describe variables y construye un modelo predictivo de gran utilidad clínica que permite la identificación temprana de los signos de gravedad y la implementación de estrategias de tratamiento efectivas. Así, la obra constituye un valioso instrumento en manos de especialistas interesados en la prevención y el manejo del cólera en la población pediátrica desde una perspectiva integral.

La Dra.C. Vivian Rosario Mena Miranda, aporta en este volumen cuatro décadas de experiencia asistencial, docente e investigativa. Esta figura destacada de la pediatría cubana ha publicado más de 50 trabajos científicos y recibido múltiples premios, entre ellos el Premio Anual de la Salud en 2022. Miembro de prestigiosas sociedades científicas internacionales, ha representado a Cuba en numerosos eventos. Actualmente se desempeña como vicepresidenta de la Sociedad Cubana de Pediatría.



ecimed
EDITORIAL CIENCIAS MÉDICAS

www.ecimed.sld.cu