



INMUNOPROFILAXIS DEL CÓLERA, SITUACIÓN ACTUAL

FACULTAD DE FARMACIA
Grado en Farmacia

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2017

Autor: Loreto Blasco García
Modalidad: Revisión bibliográfica
Tutor: Fernando J. Bornay Linares
Curso: 2016/2017

El cólera es una enfermedad diarreica aguda causada por la ingestión de alimentos o agua contaminados con el bacilo *Vibrio cholerae*. El número de casos de cólera registrados sigue siendo muy elevado, siendo un problema de salud pública a nivel mundial y endémico en gran cantidad de países. La falta de infraestructura sanitaria, acceso a agua potable y evacuación controlada de excretas, favorece la persistencia y transmisión de esta enfermedad, que se incrementa en situaciones de catástrofes naturales y conflictos armados, con la aparición de brotes epidémicos. La profilaxis con antibióticos no es de utilidad, mientras que las vacunas pueden llegar a ser una herramienta efectiva en el control y prevención de la enfermedad.

El objetivo de este trabajo de revisión bibliográfica, ha sido analizar la literatura científica en relación a la inmunoprofilaxis ante el cólera para conocer la situación en que se encuentra en la actualidad.

Los resultados obtenidos se han dividido en dos bloques, realizándose en primer lugar una descripción de las cuatro vacunas existentes en la actualidad y en segundo lugar, un análisis de los estudios de efectividad de las mismas.

En la actualidad hay cuatro vacunas orales comercializadas. El uso de estas vacunas, ha posibilitado la obtención de evidencias científicas, que demuestran la efectividad de la vacunación anticolérica oral en determinadas situaciones (viajeros de corta estancia y brotes epidémicos) y su utilidad como instrumento de salud pública para la prevención y control de la enfermedad en las poblaciones de riesgo. Sin embargo, el nivel de protección que se sitúa inicialmente entre el 70-90%, comienza a decaer a partir de los 3 meses, sin conseguir una inmunidad permanente.

Es por ello necesario continuar con la investigación, de nuevas vacunas y estrategias vacunales, que permitan mejorar el control y prevención de esta enfermedad en el siglo XXI.

ÍNDICE DE CONTENIDOS:

1. INTRODUCCIÓN.....	3
1.1. Historia.....	3
1.2. Agente etológico:.....	5
1.3. Patogenia:.....	7
1.4. Clínica:.....	8
1.5. Diagnóstico:.....	9
1.6. Tratamiento	10
1.7. Epidemiología y distribución geográfica.....	12
1.8. Profilaxis.....	14
2. OBJETIVOS:.....	16
3. MATERIAL Y MÉTODOS:.....	16
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	17
4.1. Vacunas.....	17
4.1.1. Dukoral®.....	17
4.1.2. Shanchol® y Euvichol®.....	18
4.1.3. Vaxchora.....	20
4.2. Vacunas como herramienta de prevención:.....	22
5. CONCLUSIONES.....	28
6. BIBLIOGRAFIA.....	29

1. INTRODUCCIÓN

El cólera es una infección aguda del intestino delgado causada por la bacteria *Vibrio cholerae*, la cual segrega una toxina que produce diarrea líquida abundante que conduce a la descompensación hidrópica, oliguria y colapso. La infección se suele adquirir como consecuencia del consumo de agua o marisco contaminados. El diagnóstico se realiza por cultivo y serotipado. El tratamiento consiste en una vigorosa rehidratación y reposición electrolítica junto con la administración de antibióticos.

1.1. Historia

El cólera es una enfermedad infecciosa y extremadamente contagiosa que se conoce desde tiempos muy remotos. 2400 años A.C. Hipócrates describió un cuadro clínico que se corresponde con esta enfermedad. Se cree que el cólera se originó en el Delta del Río Ganges, en la India. En el siglo XIX verdaderas oleadas pandémicas se propagaron desde el sur de Asia a muchas partes del mundo siguiendo las rutas del comercio, peregrinación y migración. Se reconocen desde entonces (1817) hasta 1923, 6 pandemias de cólera en todo el mundo ^(1,2).

Entre 1849 y 1854, el médico John Snow en Londres, propuso que el cólera era una enfermedad contagiosa que contenía el agente infeccioso en las heces, sugiriendo que este agente infeccioso podía contaminar el suministro de agua potable, siendo este su medio de transmisión. Por otro lado en 1854 en Italia, Filippo Pacini, observó por primera vez formas de “coma” bajo el microscopio en heces de personas infectadas de cólera. Más tarde, Robert Koch aisló por primera vez *V. cholerae* en un cultivo del estudio que empezó en Egipto y continuó en la India (Calcuta) ⁽³⁾.

La séptima pandemia (1961). Se extendió por el Norte hasta Corea, Taiwán y Filipinas. En 1964, afectó la India y progresivamente a Pakistán, Afganistán,

Irán, Irak y sur de la Unión Soviética. En 1970, invadió al África Occidental donde ahora es endémico ⁽²⁾. La detección de *V. cholerae* en pacientes de un pueblo costero peruano en enero de 1991, señaló la llegada de la séptima pandemia del cólera a América Latina. Desde su inicio explosivo en el Perú, la epidemia ha desfilado a través de América Central y del Sur, afectando a todos los países, excepto Uruguay y Canadá. Desde 1991 a 1995, las naciones de América Latina notificaron más de 1 millón de casos del cólera incluyendo más de 11.000 defunciones ^(4,5). El Caribe es digno de mención por su falta de casos del cólera en este periodo, aunque ya la OPS, avisaba del riesgo de introducción en la región, especialmente en Haití y República Dominicana (B). Estos dos países, junto a Cuba han registrado el mayor número de casos en el continente americano en el periodo 2010-2015⁽⁶⁾.

Aunque las infecciones por *V. cholerae* son menos frecuentes, esta enfermedad aún es común en otras partes del mundo y debe seguir siendo objeto de atención de la salud pública, especialmente, en los países en desarrollo. Actualmente el cólera es endémico en aproximadamente 50 países en todo el mundo, y el *V. cholerae* infecta de 3 a 5 millones de individuos cada año, matando aproximadamente a 100.000, y solo una minoría de aquellos que mueren en brotes reciben atención médica⁽²⁾. Es recurrente la aparición de brotes como, la epidemia de cólera en Zimbawe (2008)⁽⁷⁾; Vietnam (2008), 2.490 casos de diarrea acuosa aguda con 377 casos confirmados de cólera⁽⁸⁾; Zimbawe (2009)⁽⁹⁾; brote de cólera en África central donde, desde el 3 de octubre de 2010 se habían registrado 40 468 casos, 1879 de ellos mortales, en cuatro países (Camerún, Chad, Níger y Nigeria)⁽¹⁰⁾; Haití (2010) aparecen casos de cólera confirmados por el Laboratorio Nacional de Salud Pública de Puerto Príncipe, 121.518 casos confirmados y 2.591 fallecimientos reportados hasta el 17 de diciembre de 2010^(11,12,13,14). Desde entonces, se han producido brotes epidémicos en la República Democrática de Congo (2011, 2012, 2015), Sierra Leona (2012), Méjico (2013), Sudán de Sur (2014), Irak (2015), Mozambique (2015), Tanzania (2015,2016)^(15,16). En enero de 2017 comenzó un brote en Mozambique, que se dio por controlado por las autoridades

sanitarias en mayo ⁽¹⁷⁾. Según informe de Médicos sin Fronteras, el 9 de mayo del presente año se notificaron los primeros casos sospechosos de cólera en Yemen. La progresión de este brote ha sido brutal, y de los 11.000 registros el 14 de mayo, se ha pasado a más de 23.500 contabilizados el día 19, según las últimas cifras de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Así, la enfermedad se ha extendido en 18 de las 22 gobernaciones de Yemen, según el ministerio de Salud Pública ^(16,18).

El cólera sigue siendo una amenaza mundial para la salud pública y un indicador de inequidad y falta de desarrollo social. Los investigadores calculan que cada año hay en el mundo entre 1,3 y 4 millones de casos de cólera, y entre 21.000 y 143.000 defunciones por esta causa. El número de casos de cólera notificados a la OMS siguió siendo elevado en los últimos años. A lo largo de 2015 se notificaron 172.454 casos en 42 países, de los que 1.304 fueron mortales. ⁽¹⁹⁾

1.2. Agente etiológico

El microorganismo responsable de la infección, *V. cholerae*, es un bacilo gramnegativo, anaerobio facultativo, curvado y móvil que sintetiza una enterotoxina, una proteína que induce la hipersecreción de una solución electrolítica isotónica por la mucosa del intestino delgado. Las cepas causantes de la infección son los serogrupos O1 y O139, el resto de cepas pueden causar diarreas leves pero no producen epidemias. El serogrupo O1 tiene dos biotipos: E1 Tor y clásico, que pueden producir enfermedad grave, pudiendo convertirse en portadores biliares crónicos un 4% de los pacientes portadores de Tor. En cuanto a las diferencias entre *V. cholerae* O1 y *V. cholerae* O139; la principal consiste en que el segundo microorganismo presenta una cápsula de polisacárido y distintos determinantes de virulencia del lipopolisacárido (LPS), en una región que no está presente en *V. cholerae* O1. La cápsula puede funcionar como un mecanismo de defensa ante la respuesta inmune y la

diferencia en los determinantes antigénicos explicaría porque la respuesta inmune es diferente para ambos serogrupos

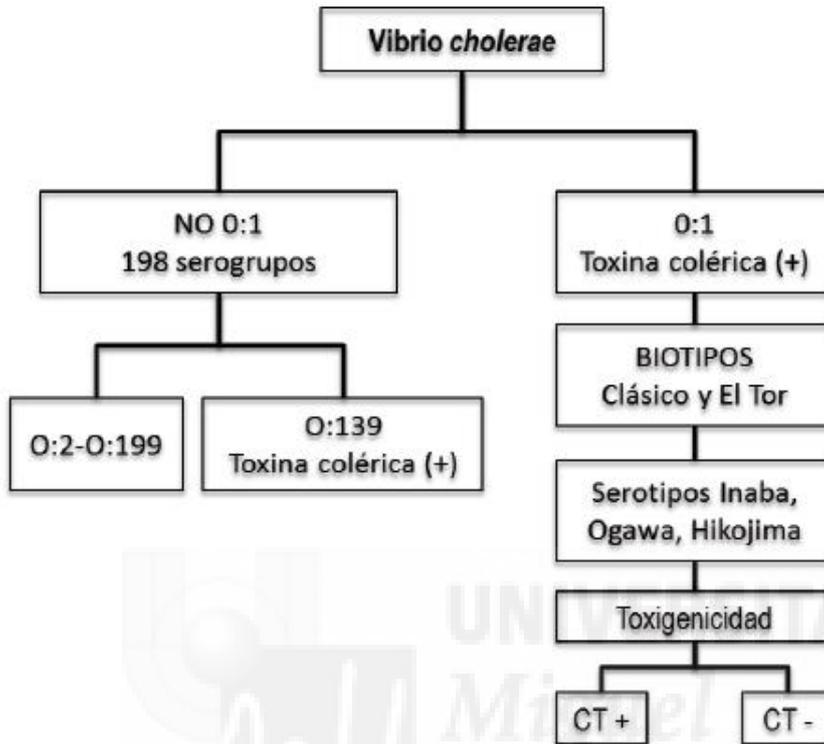


Figura 1: Clasificación de *Vibrio Cholerae* ⁽¹⁰⁾

Los principales reservorios de *V. cholerae* son el ser humano y las fuentes de agua salada y caliente, como los estuarios y algunas zonas costeras. Estudios recientes indican que el calentamiento del planeta crea un ambiente favorable para el desarrollo y expansión de este bacilo ⁽⁹⁾. Además, las heces de las personas asintomáticas o enfermas pasan al agua de ríos y aguas de la costa, estas se contaminan y posteriormente son consumidas o utilizadas para lavar alimentos o beber. ⁽¹⁰⁾

1.3. Patogenia

El humano adquiere la infección por *V. cholerae* O1 al ingerir agua o alimentos contaminados con este agente. Sin embargo no existe relación directa entre la ingesta del microorganismo y la aparición de un cuadro de cólera.

La dosis mínima de inóculo de *V. cholerae* O1 es del orden de 1.000.000 de micro-organismos y, además de requerir un inóculo muy alto, *V. cholerae* O1 debe superar diversas barreras fisiológicas para poder colonizar e infectar a un ser humano. Estas pueden ser específicas, como anticuerpos secretorios (IgA), los anticuerpos antitoxina y vibriocida; e inespecíficas, como la acidez gástrica, la peristalsis intestinal y las secreciones intestinales.

El principal factor de virulencia es la toxina colérica. Es una proteína multimérica termolábil que consiste en:

- Una subunidad A, holotoxina con peso molecular de 27 kDa.
- Cinco subunidades B, cada una con un peso molecular de 12 kDa.

Las subunidades B se encargan de unir la subunidad A a la célula, produciendo un incremento en la producción intracelular de AMP cíclico, alterando el transporte intracelular de iones y diarrea.

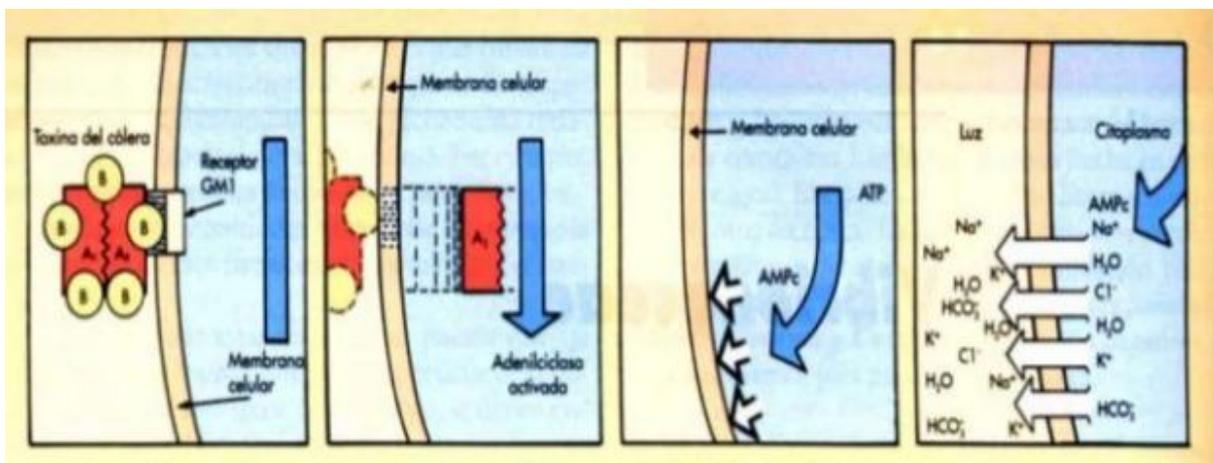


Figura 2: Mecanismo de acción de toxina colérica. ⁽²⁰⁾

La toxina completa se une al receptor GM1 en la membrana celular a través de la subunidad de unión B. La porción activa de la subunidad A (A1) entra en la célula y activa la adenilciclase. Esa actividad conduce al cúmulo de AMPc a lo largo de la membrana celular. Finalmente, el AMPc causa secreción activa de sodio, cloro, potasio, bicarbonato y agua fuera de la célula hacia la luz intersticial.⁽²¹⁾

1.4. Clínica

El cólera es una enfermedad que tarda entre 12 horas y 5 días tras la ingestión de agua o alimentos contaminados en mostrar síntomas, pudiendo producir un episodio leve sin complicaciones de diarrea o bien un proceso fulminante potencialmente mortal. Por lo general, la diarrea acuosa abundante con aspecto de agua de arroz y los vómitos suelen constituir los síntomas iniciales. La pérdida de heces en adultos puede superar un litro por hora, aunque su volumen suele ser inferior. El agotamiento hídrico produce sed intensa, oliguria, calambres musculares, debilidad, ojos hundidos y piel arrugada en los dedos.

Se observa hipovolemia, hemoconcentración, oliguria y anuria, y una considerable acidosis metabólica con agotamiento de K⁺. Sin tratamiento este cuadro puede culminar en colapso con cianosis y estupor. Por otro lado, la hipovolemia puede causar necrosis en los túbulos renales.^(21,22)

Signos y Síntomas	Deshidratación Leve	Deshidratación Moderada	Deshidratación Grave y/o Choque Hipovolémico
Estado General	Alerta, inquietud	Inquietud, irritabilidad	Estupor que puede evolucionar al coma, extremidades frías, húmedas, calambres
Ojos	Normales	Hundidos	Muy hundidos
Mucosas	Ligeramente secas	Secas ,saliva, filante	Muy secas (lengua de loro). Ausencia de saliva, falta de lágrimas
sed	Presente	Intensa	El paciente está tan afectado que no puede beber
"Lienzo Húmedo"	Ausente	Presente	Presente
Manos	Normales	Discretamente arrugadas	"Manos de lavadera, se puede apreciar acrocianosis
Llenado capilar	< de 2 "	> de 3"	3-5 "

Figura 3: Evaluación clínica del paciente con cólera, signos y síntomas.⁽²³⁾

1.5. Diagnóstico

El diagnóstico se confirma mediante aislamiento del agente en coprocultivo y la posterior caracterización serotípica de la cepa.

Las muestras de heces, (una gota simple de suspensión líquida de heces o un hisopo rectal/fecal), se siembra en el medio selectivo, agar tiosulfato citrato bilis sacarosa (TCBS). En el examen macroscópico de crecimiento en agar TCBS se muestran colonias amarillas brillantes de 2-4 mm de diámetro. Se inocula la colonia en agar no selectivo y el crecimiento en el mismo se utiliza para serología y pruebas bioquímicas opcionales para confirmar la detección como la prueba de la cuerda o la prueba de la oxidasa que serán positivas, en el caso de que sea *V. cholerae*. En la tinción de Gram se observarán bacilos curvos pequeños^(23,25).

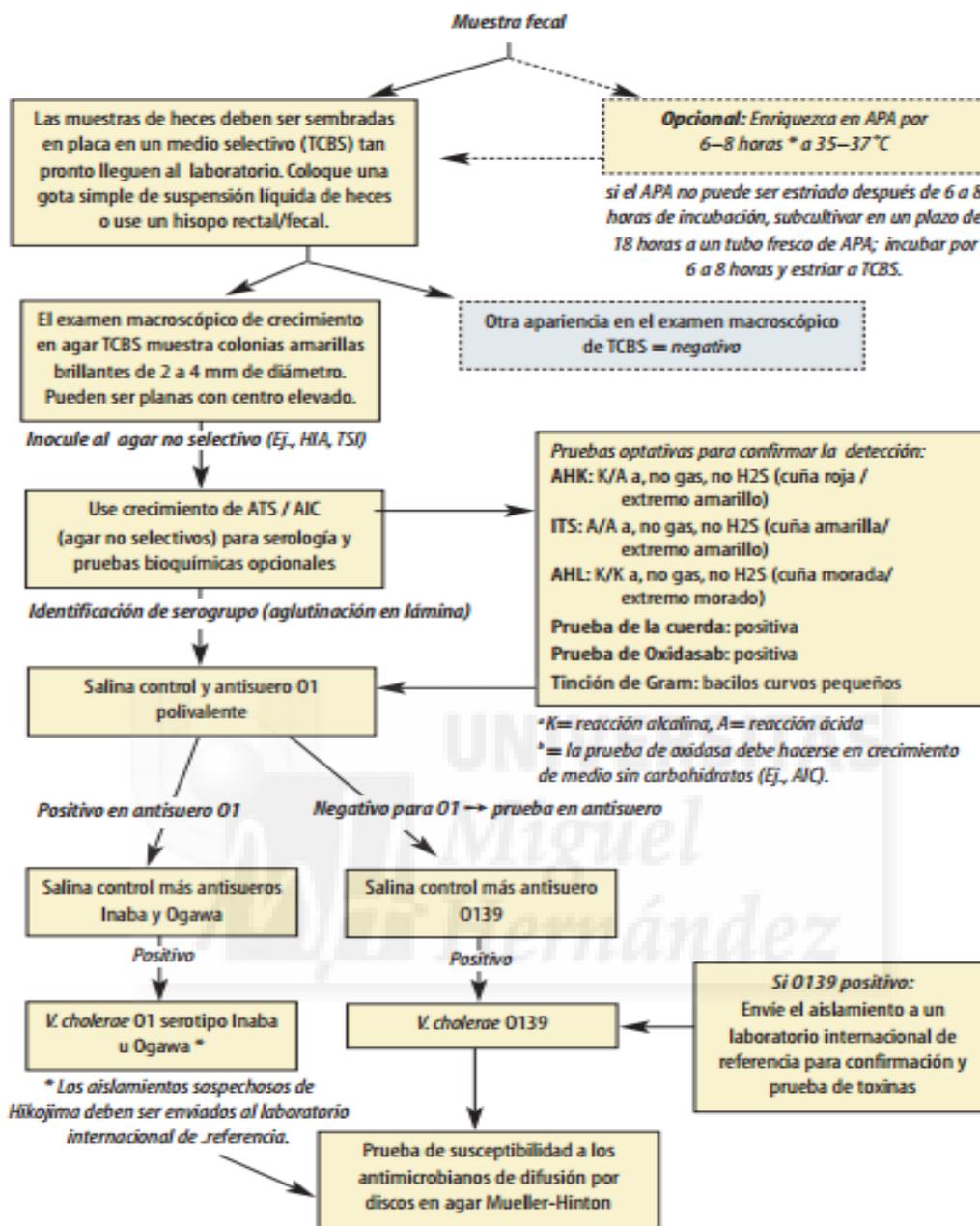


Figura 4: Diagrama de flujo para el aislamiento e identificación de cepas de Vibrio Cholerae. ⁽²⁴⁾

1.6. Tratamiento

Es una enfermedad fácilmente tratable, mediante la administración rápida de sales de rehidratación oral. El sobre estándar de la OMS/UNICEF con las

sales de rehidratación oral se disuelve en un litro de agua limpia, pudiendo requerir los pacientes adultos hasta 6 litros de sales de rehidratación oral para tratar la deshidratación moderada en el primer día.

En pacientes con deshidratación grave, se corre el riesgo de choque y requieren una rápida administración de líquidos por vía intravenosa. También se les administran antibióticos apropiados para disminuir la duración de la diarrea, reducir el volumen de fluidos de rehidratación necesarios, y acortar la cantidad y la duración de la excreción de la bacteria en heces, aunque no se recomienda su administración masiva⁽²²⁾.

Uso de antibióticos para tratamiento del cólera

Aunque la rehidratación rápida (ya sea por vía oral en los casos moderados, o por vía intravenosa para casos graves), es la principal intervención para el tratamiento de los casos de cólera, los antibióticos apropiados pueden reducir el volumen de diarrea, reducir el volumen de fluidos de rehidratación necesarios, y acortar la duración de la excreción de *V. cholerae*.

La actual recomendación de la OMS es dar antibióticos sólo a los casos de cólera con deshidratación grave.

- Los niños menores de 12 años de edad deberían recibir un curso de 3 días de eritromicina (12,5 mg / kg - 4 veces al día).
- Niños menores de 5 años de edad deberían ser tratados con zinc durante 10 días (10 mg por día de menos de 6 meses, 20 mg por día por encima de 6 meses).
- Niños mayores y adultos, se recomienda un curso de 3 días de tetraciclina (12,5 mg / kg - 4 veces al día) o una dosis única de doxiciclina (300 mg).

Es importante realizar estudios cuidadosos y regulares en laboratorio de la sensibilidad a los antibióticos de las cepas circulantes y se recomienda en

todos los ámbitos, incluso durante un brote, para guiar el tratamiento. Las cepas O1 y O139 de *Vibrio cholerae* que son resistentes a los antibióticos tales como ciclinas y quinolonas se han aislado de todas las regiones.

1.7. Epidemiología y distribución geográfica

El cólera sigue siendo una amenaza mundial para la salud pública y un indicador de inequidad y falta de desarrollo social. Los investigadores calculan que cada año hay en el mundo entre 1,3 y 4 millones de casos de cólera, y entre 21.000 y 143.000 defunciones por esta causa. ⁽²⁶⁾

El cólera puede ser endémico o epidémico. Se consideran endémicas las zonas en que, en 3 de los últimos 5 años, haya habido casos confirmados de cólera cuya transmisión haya sido local, es decir, que no hayan sido importados de otros lugares. Se consideran áreas endémicas son India, Asia, África, el Mediterráneo y más recientemente, América Central y del Sur, al igual que México.

Los brotes/epidemias de cólera se definen por la aparición de al menos un caso confirmado de transmisión local en una zona donde habitualmente no haya cólera.

El número de casos de cólera notificados a la OMS siguió siendo elevado en los últimos años. A lo largo de 2015 se notificaron 172.454 casos en 42 países, de los que 1.304 fueron mortales. La discrepancia entre esas cifras y la carga estimada de morbilidad se explica por el hecho de que muchos casos no se registran debido a las limitaciones de los sistemas de vigilancia y al temor a las repercusiones en el comercio y el turismo. ⁽⁸⁾

TRANSMISIÓN DEL CÓLERA:

Normalmente se transmite a través del consumo de alimentos o agua contaminada procedente de:

- Los suministros de agua municipal (del grifo).
- El hielo hecho con agua municipal (del grifo).
- Los alimentos y bebidas comprados de los vendedores ambulantes.
- Los vegetales regados con aguas residuales.
- El pescado crudo o incorrectamente cocinado y el marisco capturado de aguas residuales contaminadas.

Una persona puede adquirir cólera bebiendo agua o comiendo alimentos contaminados con la bacteria del cólera. Durante una epidemia, la fuente de contaminación son generalmente las heces de una persona infectada. La enfermedad puede diseminarse rápidamente en áreas con tratamientos inadecuados de agua potable y agua de alcantarillas. La bacteria del cólera también puede vivir en ríos salobres y aguas costeras.

Es poco común la transmisión del cólera directamente de una persona a otra; por lo tanto, el contacto casual con una persona infectada no constituye un riesgo para contraer la enfermedad.

En las áreas altamente endémicas es una enfermedad principalmente de los niños, aunque durante la lactancia los niños son raramente afectados. Los crustáceos marinos y el plancton son las reservas principales del *V. cholerae*. El tipo E1 Tor también puede sobrevivir en el agua fresca por periodos largos. Las personas con infecciones asintomáticas juegan un papel importante en portar el *V. cholerae* de lugar a lugar, causando que las epidemias se extiendan. Se presenta como epidemia donde existen condiciones sanitarias deficientes, hacinamiento, catástrofes, guerra o hambruna.

La toxina liberada por la bacteria causa mayor secreción de iones de cloruro y agua en el intestino, lo cual puede producir diarrea profusa. Se puede presentar la muerte como resultado de la deshidratación severa ocasionada por la diarrea. Sin tratamiento adecuado, puede ocurrir la muerte en cuestión de algunas horas, en siete horas, aproximadamente.

El mecanismo de transmisión clásico es el ciclo ano-boca, entendido éste como la salida del agente infeccioso con la materia fecal y posterior ingestión, casi siempre a través de las manos contaminadas de las personas por no lavarse las manos después de ir al baño y antes de manipular los alimentos.⁽²²⁾

Otro mecanismo de transmisión frecuente es la ingestión de alimentos, hielo, agua y otras bebidas no sometidas a algún proceso de purificación. El cólera ataca principalmente a los adultos por el hábito de ingerir alimentos o bebidas fuera del hogar, las cuales tienen un mayor riesgo de estar contaminadas. Los niños generalmente adquieren la infección dentro del hogar al estar en contacto con algún adulto infectado que no toma las medidas higiénicas necesarias.⁽²⁷⁾

1.8. Profilaxis

Se define profilaxis como la actuación o medida que se lleva a cabo con el fin de prevenir la aparición de una enfermedad o infección.

Podemos diferenciar dos tipos de profilaxis:

- Quimioprofilaxis: consiste en la administración de una sustancia química, incluidos los antibióticos, para:
 - Prevenir la aparición de una infección
 - Evitar que una infección evolucione hasta un cuadro de enfermedad activa y manifiesta
 - Eliminar el estado de portador de un agente infeccioso específico
- Inmunoprofilaxis: se define como la inoculación de antígenos de un microorganismo con el fin de producir una respuesta inmune específica que proteja de la infección y de la enfermedad natural.

En referencia a la quimioprofilaxis con antibióticos en el cólera, es importante tener en cuenta que el uso a gran escala de antibióticos estimula la selección y diseminación de bacterias patógenas resistentes a los antibióticos. En general, no hay evidencia de que la provisión de antibióticos al personal o viajeros procedentes de áreas de transmisión endémica del cólera, (es decir, consideradas en riesgo de ser infectadas con *V. cholerae*) antes del viaje, disminuiría o evitaría el riesgo de introducción de cólera en países no endémicos. Además, esta estrategia contribuiría a la aparición de resistencias y proporcionaría una falsa sensación de seguridad.

Por lo tanto, deben considerarse dos aspectos: el riesgo de que surjan cepas resistentes a antibióticos de *V. cholerae* y el riesgo de que otros organismos desarrollen resistencia, comprometiendo el uso de ese antibiótico en el manejo de otras enfermedades infecciosas.

La OMS no recomienda que se requiera la administración profiláctica de antibióticos o prueba de tal administración para los viajeros que vienen o vayan a un país afectado por el cólera, aunque su utilización en brotes para la disminución de la sintomatología puede ser de utilidad. ⁽²¹⁾

Debido que los antibióticos no están indicados para la prevención del cólera, nos centraremos en la inmunoprofilaxis como medio de prevención en población de zonas donde es endémico o población que vaya a viajar a estas zonas donde los brotes son frecuentes.

2. OBJETIVOS

Objetivo general: Conocer el estado actual de la inmunoprofilaxis ante el cólera.

Objetivos específicos:

- Revisar y analizar fuentes de información contrastadas.
- Describir las vacunas disponibles en la actualidad.
- Exponer la utilidad de estas vacunas como herramienta de prevención.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

El trabajo se ha llevado a cabo mediante una revisión bibliográfica utilizando diferentes fuentes de información:

- Libros de texto: Se seleccionaron libros relacionados con el objetivo a desarrollar de la biblioteca de la Universidad Miguel Hernández, utilizándose además manuales en formato online de páginas de referencia internacional como la OMS y los Centers for Diseases Control and Prevention (CDC).
- Revistas científicas: Se realizó búsqueda en Medline a través del buscador Pubmed, Para ello se introdujeron múltiples combinaciones de los siguientes términos: “Vibrio cholerae”, “Cholera vaccines”, “effectiveness” y “endemic” como criterios de búsqueda. Se han revisado los resúmenes y las referencias de cada artículo y se han seleccionado los más relevantes en este tema en cuestión.
- Páginas web de instituciones nacionales, como la pagina web del Ministerio de Sanidad, AEMPS, EMA y de referentes internacionales como la página web de la OMS y la web del CDC.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Vacunas

Como se ha definido anteriormente, la inmunoprofilaxis consiste en la inoculación de antígenos de un microorganismo (células o moléculas) con el fin de inducir una respuesta inmune específica que proteja de la infección y de la enfermedad.

El número de casos de cólera registrados sigue siendo muy elevado. Por este motivo se propone como medio preventivo la vacunación donde el cólera es endémico, ya que el saneamiento de aguas y desinfección en estas zonas es complicado, tanto de la población local, ante la posibilidad de un brote epidémico, como de los viajeros que se desplacen a estas zonas.

Actualmente existen diferentes tipos de vacunas frente al cólera precalificadas por la OMS y la Food and Drug Administration (FDA): Dukoral[®], Shanchol[®], Euvichol[®], Vaxchora[®] (26).

4.1.1. Dukoral[®]

La vacuna Dukoral[®] es la vacuna para uso oral comercializada en Europa. Es de administración oral. Compuesta por células enteras de *V. cholerae* O1 inactivadas con formalina, más subunidades B de toxina colérica recombinada.

Las pautas de vacunación varían en función de la edad de la persona a la que se va administrar:

- Personas ≥ 6 años: Se le administran 2 dosis orales con intervalo ≥ 7 días (pero < 6 semanas). Para este grupo se administra una dosis de refuerzo a los 2 años.
- Para el grupo de edad entre 2–5 años: Se administran 3 dosis con intervalo de ≥ 7 días, pero < 6 semanas. La dosis de refuerzo se administra cada 6 meses.

DUKORAL®
Preparación de la vacuna

Adultos y niños mayores de 6 años

Preparación
Para preparar DUKORAL® verter el contenido de uno de los sobres en un vaso con 150 ml de agua, mezclar con cuidado y una vez disuelto añadir el contenido del vial, remover nuevamente y beber todo el contenido.

Posología
El ciclo de vacunación primaria consiste en 2 dosis para adultos, con un intervalo de 7 días entre las dosis, debiendo finalizarse al menos una semana antes de salir de viaje. En caso de nuevo viaje, consulte con su Centro de Vacunación Internacional.

Conservación: Conservar entre 2°C y 8°C (en nevera). No congelar.
Recuerde: Evitar la ingesta de alimentos y bebidas una hora antes y una hora después de la administración de la vacuna.

Pauta de vacunación:

1ª DOSIS	...7 días más tarde...	2ª DOSIS
24 / 7 / 11		31 / 7 / 11

Crucell

Figura 6: Preparación vacuna Dukoral®

En niños de 2 a 6 años de edad se desecha la mitad de la solución tamponada y la parte que queda (aprox. 75 ml) se mezcla con el contenido íntegro del frasco que contiene la vacuna. El tiempo de conservación de la vacuna es de tres años a 28°C; a 37°C permanece estable durante un mes.⁽²⁸⁾

4.1.2. Shanchol® y Euvichol®

Shanchol® y Euvichol® son producidas por fabricantes diferentes, pero presentan la misma composición. Son vacunas orales bivalentes, conteniendo células inactivadas de los serogrupos O1 y O139, y no contienen la subunidad B de la toxina colérica.

Se administran 2 dosis orales con intervalo de 14 días para todas las personas mayores de 1 año.

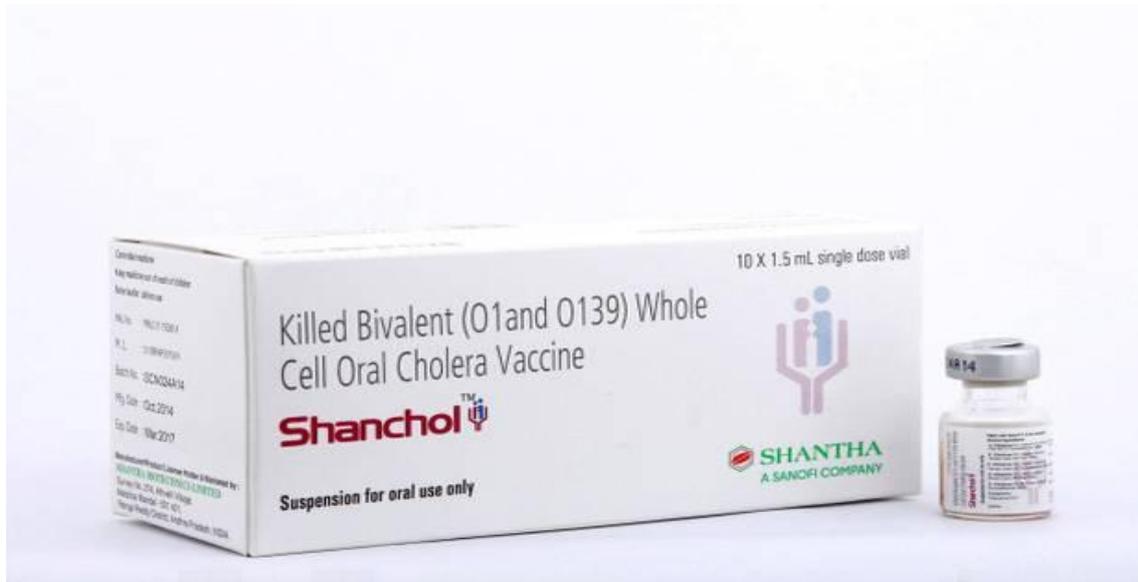


Figura 7: presentación farmacéutica Shanchol®

No requieren solución tampón ni agua para su administración. Se requiere menos espacio para el almacenamiento, y además su producción es menos costosa ya que no contiene subunidad B. El tiempo de conservación de la vacuna es dos años a 2–8 °C, quedando en estudio la estabilidad a temperatura ambiente. ⁽²⁹⁾

4.1.3. Vaxchora®

Vaxchora®, contiene células vivas atenuadas del serogrupo O1 de *V. cholerae*. Se administra vía oral, en una única dosis y en adultos de 18 a 64 años de edad.

En junio de 2016, PaxVax, anuncia la comercialización de esta vacuna tras la aprobación por la FDA. Vaxchora® es la única vacuna disponible en los EE.UU. para la protección contra el cólera y la única vacuna de dosis única autorizada en el mundo.



Figura 8: Modo de administración Vaxchora[®]

Su eficacia no se ha establecido en las personas que viven en zonas afectadas por el cólera o en personas que tienen inmunidad preexistente debido a la exposición previa a *V. cholerae* o en vacunados previamente, con otra de las vacunas disponibles. No ha mostrado protección contra la enfermedad causada por el serogrupo *V. cholerae* O139 y otros serogrupos no-O1.⁽³⁰⁾

La aprobación de la FDA de Vaxchora[®] se basa en:

- los resultados positivos de un ensayo de 10 y 90 días de duración
- dos ensayos de seguridad e inmunogenicidad en adultos sanos que demostró una eficacia de más del 90% a los 10 días y el 79% a los 3 meses vacunación.⁽³¹⁾

4.2. Vacunas como método de prevención.

Los lentos progresos en el saneamiento básico y los sistemas de abastecimiento de agua, en muchas de las zonas donde el cólera está presente, hace muy complicado el control y la prevención del cólera.

La Asamblea Mundial de la Salud (WHA) adoptó la Resolución 64.15 en mayo 2011 ⁽³²⁾, donde se exige la aplicación de una estrategia integrada para el control del cólera, incluyendo el uso de vacunas orales. Por este motivo, la OMS establece una reserva de emergencia de la vacuna oral del cólera, destinada a la respuesta ante un brote epidémico. Las vacunas son administradas por el *International Coordinating Group (ICG)*, compuesto por representantes de Médicos Sin Fronteras (MSF), la Federación de Sociedades de la Cruz Roja y de la Media Luna Roja (FICR), el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) y la OMS. La finalidad de este grupo es la de garantizar el despliegue y administración de vacunas orales del cólera en las zonas en las que haya un brote y, sobre todo, garantizar la coordinación de las estrategias que se siguen para la respuesta ante epidemias de cólera ⁽³³⁾.

A continuación comentamos los principales estudios realizados con las vacunas disponibles, destinados a valorar su efectividad a nivel individual y su utilidad en el manejo de brotes epidémicos.

Vaxchora[®]:

Para evaluar la eficacia protectora de esta vacuna frente al cólera, se realizó un estudio de 197 voluntarios sanos entre 18 y 45 años de edad, que fueron asignados al azar para recibir una dosis única de la vacuna o placebo ⁽³⁴⁾. A los 10 días, se midieron los niveles de anticuerpos generados en los sujetos, obteniéndose los siguientes resultados: de los 94 vacunados, 85 presenta 4 veces más anticuerpos que antes de la vacunación, lo que se corresponde con un 90.4% de los sujetos.

La tasa de seroconversión tras la vacunación fue del 90,4%, aumentando hasta un 95% a los 10 días de recibir la vacuna.

En otro estudio⁽³⁵⁾ se evaluó si esta protección era duradera en los pacientes que tomaban una única dosis de Vaxchora[®]. Se representó la respuesta como, la media geométrica del título de anticuerpos (GMT), tras la inmunización observándose como resultado un pico GMT 10 días después de la inmunización, descendiendo progresivamente, pero manteniendo un GMT significativamente elevado a los 6 meses (figura 9).

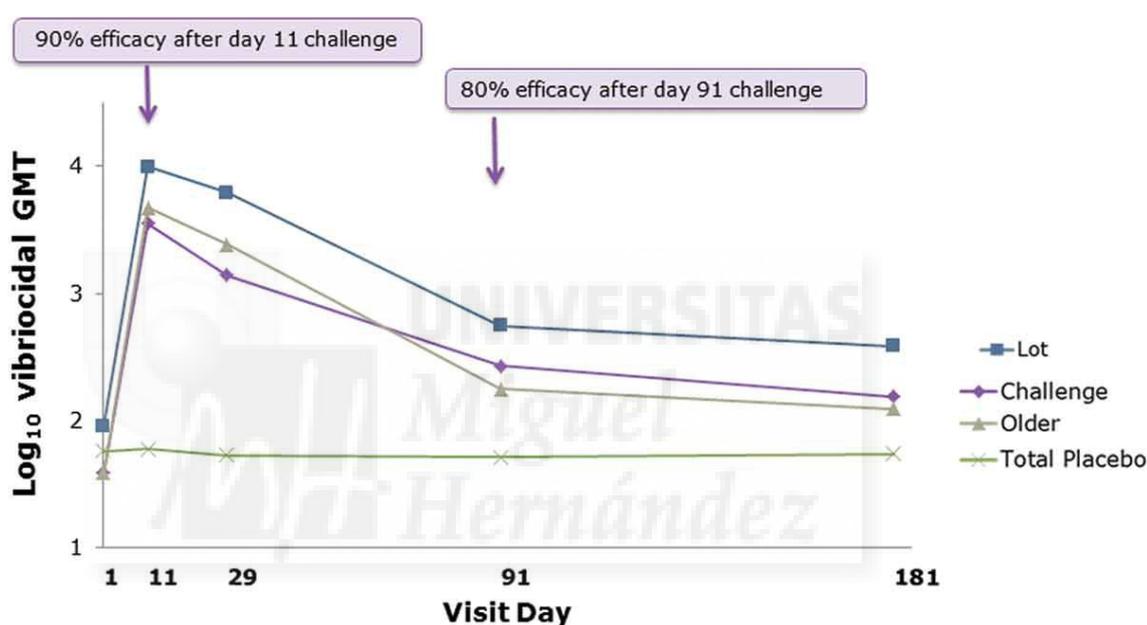


Figura 9: Media geométrica del título de anticuerpos tras vacunación ⁽³⁵⁾

También se analizó la eficacia de una única dosis de Vaxchora[®] en un ensayo de inmunización de 5 cohortes formadas por adultos voluntarios con la vacuna oral del cólera con CVD 103-HgR fabricado por el Swiss Serum and Vaccine Institute (Orochol[®]) o por PaxVax (vaxchora[®]), y la posterior exposición de los vacunados y voluntarios no inmunizados del grupo control con las cepas virulentas de *V. cholerae* O1 biotipo. 95 recibieron la vacuna y 102 recibieron placebo. Fueron expuestos tras 10 días, 1 mes y 3 meses y los criterios para la evaluación de la eficacia fueron la cantidad y consistencia de las deposiciones, clasificadas en una escala además de la definición de diarrea para valorar los resultados.

Los resultados obtenidos mostraron que la eficacia de la vacuna fue del 90% (IC del 95%, 61,7 a 100) cuando los voluntarios se expusieron a tan sólo 10 días después de la vacunación y fue del 80% (IC del 95%, 49,1 a 100) cuando los sujetos fueron expuestos a los 3 meses. ⁽³⁵⁾

Esta vacuna, debido a su rápido efecto, puede ser una herramienta útil en la prevención de cólera en zonas donde haya un brote o viajeros que vayan a permanecer poco tiempo en zonas endémicas.

Shanchoi[®]

En un ensayo llevado a cabo en Calcuta (2013). se analizó la protección de la población que había recibido por completo dos dosis de vacunación, evaluando los episodios entre el día 14 y 5 años después de recibir la segunda dosis. Hubo 69 episodios de cólera en el grupo vacunado y 219 en el grupo placebo. Todos los episodios de cólera detectados eran atribuibles a *V. cholerae* O1 biotipo El Tor, y el 95% de los aislados eran serotipo Ogawa. La protección de la vacuna fue evidente en los 5 años de seguimiento, por la disminución en la incidencia en los sujetos que recibieron la vacuna en comparación con los sujetos que recibieron placebo. ⁽³⁶⁾ Se observa una reducción de casos severos de cólera por lo que la vacuna puede servir para reducir y controlar la extensión de la enfermedad en estas zonas en periodos de riesgo de inundación u otros factores de riesgo de infección por *V. cholerae*.

Otro ensayo reciente, en Bangladesh (2016), estudió la eficacia y viabilidad de la vacunación con Shanchoi[®] en esta zona donde el cólera es endémico. Los participantes fueron distribuidos en 3 grupos basándose en administración de vacunas, administración de vacuna e intervención conductual o ninguna intervención, y para saber la protección que esta vacuna proporciona, se tomaron como referencia el número de casos severos de cólera durante los 2 años después de haber recibido la segunda dosis. Los

resultados mostraron que, con una cobertura de vacunación del 66% en los voluntarios que habían sido vacunados y con intervención sobre los factores de riesgo de infección, la eficacia protectora global era mayor (45%) que si solo se administra la vacuna (37%).⁽³⁷⁾

Uno de los estudios más recientes sobre la efectividad de la vacunación como método preventivo en brotes de cólera fue el realizado durante un brote en mayo de 2015 en Juba (Sudán del Sur). En él participaron Médicos sin fronteras, el Ministerio de salud y voluntarios que llevaron a cabo el primer despliegue sobre el terreno de una estrategia para la mejora de la respuesta a los brotes mediante la administración de una sola dosis de la vacuna Shanchol®. Esta intervención se realizó complementando el control de aguas, el saneamiento y la higiene, el manejo de casos, y las actividades de vigilancia. Los resultados mostraron una eficacia de una dosis única de la vacuna del 80% y, tras ajustar los resultados para posibles factores de confusión, la eficacia de la vacunación fue del 87%, sin mostrar una asociación significativa con eficacia para el riesgo de diarrea no colérica (figura 10).⁽³⁸⁾

Table 2.
Overview of vaccine effectiveness results

	Unvaccinated group (30 001 person-days)	Vaccinated group (13 591 person-days)	Unadjusted vaccine effectiveness (95% CI)	Adjusted vaccine effectiveness (95% CI) [*]
Number of cholera cases	32	2	80.2% (61.5–100.0)	87.3% (70.2–100.0)

* Adjusted for age, sex, household size, number of cholera cases in the household in the past week, improved drinking water source, drinking water treatment (sometimes or always) in the past week, whether street food was eaten in the last week, and whether soap was available.

Figura 10: Resultados de efectividad de la vacuna⁽³⁸⁾.

Con estos resultados se puede plantear que una dosis de la vacuna oral contra el cólera, puede ser una herramienta eficaz en la reducción del riesgo de cólera a corto plazo en una situación de brote, aunque sea la mitad de la

vacunación establecida para este tipo de vacuna, ya que con el mismo coste se podría vacunar al doble de la población.

Dukoral®

Un estudio realizado analiza la protección conferida por una campaña de vacunación con Dukoral® en una zona donde existe un brote de cólera⁽³⁹⁾, muestra la protección directa (respuesta inmune inducida por la vacuna) e indirecta (conferida a las personas no vacunadas a causa de reducción de la transmisión del cólera), mediante un análisis de la población de Zanzíbar (África oriental), donde hubo un brote de cólera entre febrero y mayo de 2010. Obteniendo unos resultados favorables a la vacunación, ya que la vacuna concede un 79% de protección directa en los usuarios que reciben la vacunación completa y además, una disminución del riesgo de infección de los residentes no vacunados, observándose una disminución de los casos de diarrea producida por cólera:

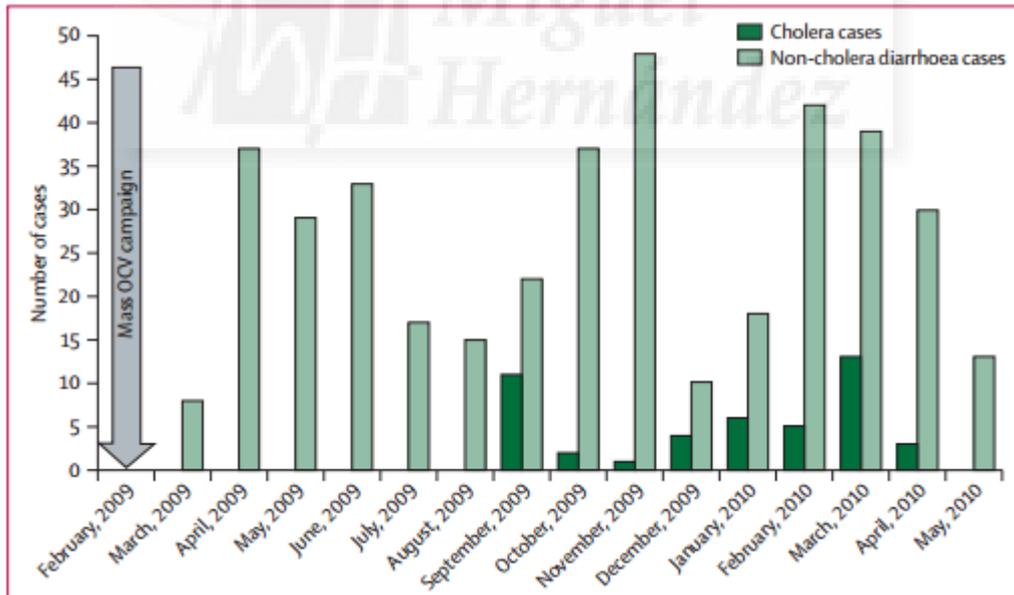


Figura 11: casos de cólera en las áreas de estudio⁽³⁹⁾

La protección directa e indirecta combinada, puede acabar con la infección en una pequeña comunidad, ya que la vacuna proporciona una

protección total del 72%. Estos resultados concuerdan con una revisión Cochrane de 2011 sobre las vacunas orales del cólera.⁽⁴⁰⁾

Se han llevado a cabo campañas de vacunación en zonas con riesgo de brote de cólera con el fin de controlar y evitar la propagación de esta enfermedad.

Un ejemplo reciente de ello es Haití, donde el pasado 9 de noviembre de 2016, se inicia una campaña de vacunación contra el cólera en las zonas más afectadas por el huracán Matthew. Su objetivo es reducir la morbilidad y mortalidad que causa el cólera y prevenir la propagación de esta enfermedad. Los expertos afirman que esta vacuna puede ayudar a evitar entre el 60 y 70% de casos severos de cólera. La vacuna se administró a personas mayores de un año como medida adicional para lograr la eliminación del cólera en Haití, complementaria a otras medidas preventivas tal como saneamiento de aguas, medidas de higiene de manos y de lavado y consumo de alimento.⁽⁴¹⁾

Los trabajos referidos, demuestran que utilidad de la vacunación, a pesar de su porcentaje de efectividad y de su duración limitada. En la actualidad, la OMS considera la vacuna oral del cólera como método complementario a las actividades preventivas como el control de aguas, saneamiento, higiene, movilización e información social.

5. CONCLUSIONES

1. El cólera sigue siendo un problema de salud pública a nivel mundial. Existe un gran número de países endémicos y es una constante, la aparición recurrente de brotes epidémicos, especialmente asociados, a situaciones de catástrofes naturales y conflictos bélicos.
2. Las vacunas contra el cólera son una herramienta muy útil en el control y prevención del cólera, utilizadas en combinación de medidas de control habituales como el saneamiento y suministro de agua.
3. En la actualidad hay 4 vacunas comerciales disponibles: **Vaxchora**[®]. compuesta por bacterias vivas atenuadas del serogrupo O1 de *V. cholerae*; **Dukoral**[®], que contiene células enteras de *V. cholerae* O1 inactivadas con formalina, más subunidades B de toxina colérica recombinante y las dos de restantes, **Shanchol**[®] y **Euvichol**[®], con idéntica composición, conteniendo células inactivadas de los serogrupos O1 y O139.
4. Ninguna de las vacunas descritas, presenta una efectividad que pueda considerarse excelente, ni producen inmunidad permanente.
5. Es necesario continuar investigando en este campo, con el objeto de encontrar nuevas herramientas, más efectivas, más duraderas, de fácil almacenaje, sencilla aplicación y bajo coste, que permitan mejorar la prevención y el control del cólera en el siglo XXI.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Perez Ortiz [Internet]. Revmedicaelectrónica.sld.cu.2017 [cited 13 March 2017]. Available from:
<http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/rt/printerFriendly/784/html>
2. Ryan E. The Cholera Pandemic, Still with Us after Half a Century: Time to Rethink. PLoS Neglected Tropical Diseases. 2011;5(1):e1003
3. Cerda LJ, Valdivia CG. John Snow, la epidemia de cólera y el nacimiento de la epidemiología moderna [Internet]. 2017 [cited 17 March 2017]. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0716-10182007000400014&script=sci_arttext
4. Tauxe RV, Mintz ED, Quick RE. Epidemic Cholera in the New World: Translating Field Epidemiology into New Prevention Strategies. Emerg Infect Dis. 1995;1(4):141-146. <https://dx.doi.org/10.3201/eid0104.950408>
5. Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. El cólera en las Américas. Informe número 14. 19 de abril, Washington, D.C. OPS/OMS. 1996
6. Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Actualización Epidemiológica: Cólera. 20 de julio, Washington, D.C. OPS/OMS. 2016
7. El cólera [internet]. Ciencias médicas. 2010 [cited 15 March 2017]. Available from: <http://blog.ciencias-medicas.com/archives/978>
8. OMS. Cólera en Zimbawe [Internet]. Who.int.2017 [cited 22 March 2017]. Available from http://www.who.int/csr/don/2008_12_02/es/

9. OMS. Cólera en África Central [internet]. Who.int.2017 [cited 22 March 2017] Available from: http://www.who.int/csr/don/2010_10_08/es/
10. OMS. Cólera en Zimbawe – Actualización N° 4 [internet]. Who.int.2017 [cited 22 March 2017] Available from: http://www.who.int/csr/don/2009_06_09/es/
11. OMS. Cólera en Haití – Actualización N° 4 [Internet]. Who.int.2017 [cited 22 March 2017]. Available from http://www.who.int/csr/don/2010_11_24/es/
12. De armas Rodriguez [Internet]. Revmedicaelectrónica.sld.cu.2017 [cited 23 March 2017]. Available from: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/rt/printerFriendly/19/html>
13. Cholera outbreak – Haití, 2010 [Internet]. Cdc.gov.2017 [cited 25 March 2017]. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5945a1.htm>
14. Piarroux R, Barraís R, Faucher B, Haus R, Piarroux JG, Magloire R, et al. Understanding the cholera epidemic, Haiti. Emerg Infect Dis. 2011;17(7):2178-9.
15. Cholera [Internet]. World Health Organization. 2017 [cited 26 May 2017] Available from: <http://www.who.int/csr/don/archive/disease/cholera/en/>
16. Sudán del Sur: el cólera y la desnutrición amenazan a miles de desplazados [Internet]. Médicos sin fronteras.[cited 26 May 2017]. Available from: <https://www.msf.es/actualidad/sudan-del-sur/sudan-del-sur-colera-y-la-desnutricion-amenazan-miles-desplazados>

17. Mozambique declara el final del brote de cólera que se desató en enero [Internet]. Eldiario.es. 2017 [cited 26 May 2017]. Available from: http://www.eldiario.es/sociedad/Mozambique-declara-colera-desato-enero_0_645685518.html
18. Cólera en Yemen: el número de casos se dispara [Internet]. Médicos Sin Fronteras. 2017 [cited 6 June 2017]. Available from: <https://www.msf.es/actualidad/yemen/colera-yemen-numero-casos-se-dispara>
19. Harris J, LARocoue, RC, Qadri F, Ryan ET, Calderwood, SB. Cholera. Lanceta.2012 Jun 30:379 (9835): 2466-2476
20. Murray, P. Microbiología médica 4ª Edición
21. Cólera [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2017 [Cited 13 April 2017]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs107/es/>
22. Harris J, LARocoue, RC, Qadri F, Ryan ET, Calderwood, SB. Cholera. Lanceta.2012 Jun 30:379 (9835): 2466-2476
23. Grupo Técnico interinstitucional del Comité Nacional para la Vigilancia Epidemiológica. Manual de procedimientos estandarizados para la vigilancia epidemiológica de cólera. [Internet] México. Available at: http://187.191.75.115/gobmx/salud/documentos/manuales/06_Manual_Colera.pdf
24. Perilla MJ, Ajello G, Bopp C, Elliott J, Facklam R, Knapp JS, et.al. Manual de Laboratorio para la Identificación y Prueba de Susceptibilidad a los Antimicrobianos de Patógenos Bacterianos de Importancia para la Salud Pública en el Mundo en Desarrollo. [Internet] Available at:

- http://www.who.int/drugresistance/infosharing/WHO-CDS_CSR_RMD_2003_6_Manual_Laboratorio.pdf
25. Sección 14. Capítulo 173 Bacilos Gram-negativos. El manual Merck 11ª edición Elsevier. Página 1594-95
26. World Health Organization (WHO). Weekly Epidemiological Record, 23 September 2016, vol. 91, 38 (pp. 433–440). Cholera. 2015. Available from:
<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250142/1/WER9138.pdf?ua=1>
27. Matthew K. Waldor/Edward T. Capítulo 156: cólera y otras vibriosis. Braunwald E, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J. Principio de Medicina Interna de Harrison. Vol. 1. 18ª ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 2012. 1289-90
28. Ficha técnica Dukoral [Internet]. EMA 2017 [cited 12 May 2017]. Available from:
www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/.../WC500037570.pdf
29. Ali M, Nelson AR, Lopez AL, Sack DA. Updated global burden of cholera in endemic countries. PLoS neglected tropical diseases 2015;9:e0003832
30. Ficha técnica Vaxchora [Internet]. DA. 2017. [cited 12 May 2017]. Available from:
<https://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm506235.pdf>
31. La FDA aprueba Vaxchora, vacuna contra el cólera oral de una dosis única de PaxVax. [Internet]. PaxVax. 2017 [cited 22 May 2017]. Available

from: <http://paxvax.com/about/news/fda-approves-vaxchora-paxvax%E2%80%99single-dose-oral-cholera-vaccine>

32. World Health Assembly. Resolution 64.18. Cholera: mechanism for control and prevention. Sixty-fourth World Health Assembly, Geneva, 17 March 2011. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2011.
33. Guidance on how to access the Oral Cholera Vaccine (OCV) from the ICG emergency stockpile [Internet]. WHO. 2017 [cited 31 May 2017]. Available from: http://www.who.int/cholera/vaccines/Guidance_accessing_OCV_stockpile.pdf
34. Chen W, Cohen M, Kirkpatrick B, Brady R, Galloway D, Gurwith M, et al. Single-dose Live Oral Cholera Vaccine CVD 103-HgR Protects Against Human Experimental Infection With *Vibrio cholerae* O1 El Tor. *Clin Infect Dis* 2016; 62 (11): 1329-1335. doi: 10.1093/cid/ciw145
35. Levine M, Chen W, Kaper J, Lock M, Danzig L, Gurwith M. PaxVax CVD 103-HgR single-dose live oral cholera vaccine. *Expert Rev Vaccines*. 2017 Mar; 16 (3): 197-213. doi: 10.1080 / 14760584.2017.1291348
36. Bhattacharya SK, Sur D, Ali M, Kanungo S, You YA, Manna B et al. 5-year efficacy of a bivalent killed whole-cell oral cholera vaccine in Kolkata, India: a cluster-randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Infectious Diseases* 2013; 13:1050-56.
37. Qadri, Firdausi et al. Feasibility and effectiveness of oral cholera vaccine in an urban endemic setting in Bangladesh: a cluster randomised open-label trial. *The Lancet*, 2016; 386: 1362 – 1370

38. Azman AS, Parker LA, Rumunu J, Luquero, Tadesse F, Grandesso F, Deng LL, et al. Effectiveness of one dose of oral cholera vaccine in response to an outbreak: a case-cohort study. *The Lancet* 2016; 4(11):e856-e863
39. Khatib, Ali M, Seidlein L, Kim DR, Hashim R, Reyburn R, et al. Effectiveness of an oral cholera vaccine in Zanzibar: findings from a mass vaccination campaign and observational cohort study. *The Lancet* 2012; 11(12), 837-44.
40. Sinclair, K Abba, K Zaman, M Qadri, PM Graves. Vacunas orales para la prevención del cólera. *Cochrane Database Syst Rev* (3) (2011) CD008603.
41. Mitchel C. OPS OMS. Haití comenzó una campaña de vacunación contra el cólera en las zonas más afectadas por el huracán Matthew [Internet]. Pan American Health Organization/World Health Organization. [Cited 27 May 2017]. Available from: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=12735%3Ahaiti-begins-vaccination-campaign-against-cholera-most-affected-area-hurricane-matthew&Itemid=135&lang=es

