

Weekly Epidemiological Record

26 DE MARZO DE 2010, AÑO 85

No. 13, 2010, 85, 117–128

<http://www.who.int/wer>

Índice

117 Vacunas contra el cólera:
Documento de posición de la OMS

Vacunas contra el cólera: Documento de posición de la OMS

De conformidad con su mandato de proporcionar orientación a los Estados Miembros en materia de políticas de salud, la OMS publica una serie de documentos de posición que se actualizan periódicamente sobre vacunas y combinaciones de vacunas contra enfermedades que afectan la salud pública internacional. Estos documentos se ocupan sobre todo del uso de vacunas en programas de inmunización a gran escala; resumen la información básica esencial sobre las enfermedades y las vacunas, y concluyen con la posición de la OMS respecto del uso de las vacunas en todo el mundo. Los documentos de posición han sido examinados por diferentes expertos de la OMS y externos, y desde 2006 los examina y aprueba el Grupo de Expertos de la OMS en Asesoramiento Estratégico en materia de Vacunas e Inmunización (SAGE). Los documentos de posición están destinados fundamentalmente a funcionarios nacionales de salud pública y directores de programas de inmunización. Sin embargo, también pueden tener interés para los organismos internacionales de financiación, la industria de la fabricación de vacunas, la comunidad médica, las publicaciones científicas y el público general.

Este documento reemplaza al documento de posición sobre vacunas anticoléricas publicado en el Weekly Epidemiological Record-Relevé épidémiologique hebdomadaire en abril de 2001. Otras recomendaciones de la OMS respecto del control de la enfermedad son el tratamiento de los casos, las intervenciones para mejorar el saneamiento y la calidad del agua, y la movilización de las comunidades. Estas recomendaciones no se han modificado. En las notas al pie se proporciona un número acotado de referencias centrales; los resúmenes y una lista más exhaustiva de esta bibliografía se pueden consultar en <http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/index.html>.

Las tablas de clasificación que evalúan la calidad de los fundamentos científicos para las principales conclusiones también se pueden ver siguiendo este vínculo y se las menciona en el documento de posición.

Información general

Epidemiología

El cólera es una enfermedad diarreica que puede provocar deshidratación rápidamente y es causada por la ingestión de serogrupos toxicógenos (01 y con menor frecuencia 0139) de *Vibrio cholerae*. Los humanos son el único hospedador natural conocido de *V. cholerae* y la enfermedad se transmite principalmente por contaminación fecal del agua y los alimentos. La transmisión directa de persona a persona es poco frecuente. El cólera es una enfermedad de la pobreza, estrechamente ligada al saneamiento deficiente y la falta de agua potable. En el cálculo de la carga de morbilidad se contabilizan tanto la enfermedad endémica como las epidemias. Se llama cólera endémico al cólera recurrente en tiempo y lugar, y cólera epidémico a los brotes impredecibles en términos de estas variables. El cólera es endémico en el sur y el sudeste de Asia y en África, pero en estas zonas también puede haber brotes importantes. A lo largo de la historia, en los brotes devastadores de cólera se han registrado millones de casos y cientos de miles de muertes.

Los niños pequeños que viven en zonas endémicas son más vulnerables a la enfermedad, pero el cólera puede afectar a cualquier grupo de edad. En los últimos años se han realizado estudios de vigilancia prospectiva en barrios chabolistas seleccionados de Kolkata, India; Beira, Mozambique, y norte de Jakarta, Indonesia.¹ Las tasas de incidencia anual de cólera en los niños de 2–4 años fueron 8,8/1000 en Beira, 6,2/1000 en Kolkata y 1,2/1000 en el norte de Jakarta. Estas cifras ya eran 2–4 veces más elevadas que las de la población general, y en los niños menores de 2 años fueron todavía más altas (8,6/1000 en Kolkata y 3,2/1000 en el norte de Jakarta). En estos lugares sólo se aisló *V. cholerae* 01.

El aumento de la cantidad y frecuencia de los grandes brotes de cólera es preocupante. La mayoría de los países afectados informa una tasa de letalidad (TL) general de la enfermedad inferior al 5%; sin embargo, en algunos lugares, durante los brotes la TL se puede acercar al 50% en los grupos más vulnerables.²

Recientemente han ocurrido brotes prolongados de cólera en Angola, Etiopía, Somalia, Sudán y el norte de Vietnam. Una epidemia en Zimbabwe duró casi un año y se diseminó a todo el país y también a los países vecinos de Zambia y Sudáfrica. A finales de julio de 2009 se habían notificado más de 98 000 casos y 4000 muertes. En los últimos tres años, se notificaron a la OMS 178 000–237 000 casos de cólera y 4000–6300 muertes por cólera por año en todo el mundo. Sin embargo, es bastante

probable que la morbilidad y la mortalidad causadas por *V. cholerae* sean en gran medida subnotificadas, en parte debido a las dificultades para ejercer la vigilancia pero también por temor a las consecuencias económicas y sociales.² Se calcula que la carga de morbilidad mundial es actualmente 3–5 millones de casos y 100 000–130 000 muertes por año.^{2,3,4}

La preocupación ha aumentado por la aparición de cepas nuevas y aparentemente más virulentas de *V. cholerae* O1, que ahora predominan en partes de África y Asia, y también por la aparición y diseminación impredecible de cepas resistentes a los antibióticos. Además, los brotes de cólera pueden aumentar a causa de la subida del nivel del mar y el incremento de la temperatura del agua, porque el agua salobre y los estuarios son los reservorios naturales de *V. cholerae*.

El patógeno y la enfermedad

V. cholerae es una bacteria gram negativa con forma de bastón, no invasiva y que se transmite principalmente por el agua. La división en serogrupos se basa en los polisacáridos del antígeno somático (O). Hay más de 200 serogrupos de *V. cholerae*, pero sólo dos (O1 y O139) causan enfermedad epidémica. La protección cruzada entre estos dos serogrupos no se ha probado. Hay dos biotipos del serogrupo O1: El Tor y clásico. Ambos, a su vez, se pueden clasificar en dos serotipos: Ogawa e Inaba.⁵ En comparación con las cepas clásicas, El Tor persiste más tiempo en el ambiente, provoca más casos asintomáticos y está presente en mayor cantidad en las heces, incluso en los casos asintomáticos. Se cree que las cepas clásicas han sido las causantes de las seis pandemias anteriores en la historia moderna, pero la cepa El Tor es responsable de la séptima pandemia, que comenzó en 1961 y continúa en la actualidad.

En 1992, una variante nueva de la cepa provocó grandes epidemias en Bangladesh e India, y posteriormente en otras partes del sur de Asia. Esta cepa (*V. cholerae* O139 Bengal) deriva genéticamente del biotipo El Tor, pero los genes biosintéticos O139 reemplazan a los genes biosintéticos O1. La diseminación de los serogrupos O139 se limita a Asia, y con los años la incidencia en la mayor parte de este continente ha disminuido, con la excepción de algunos bolsones en, por ejemplo, China y Tailandia. Hoy en día, el serogrupo O139 causa del 2% al 9% de los casos en Bangladesh.⁶ En 1992 apareció otra variante de El Tor, que tiene el mismo esqueleto genético que el biotipo El Tor pero produce la toxina colérica que antes sólo producían las cepas clásicas. Esta variante de El Tor recientemente descrita ha reemplazado a la cepa El Tor originaria en algunas partes de Asia y África.^{7, 8} Las dos nuevas variantes aparentemente se asocian con enfermedad más graves y podrían generar un aumento de la tasa de letalidad si no se trata apropiadamente la enfermedad.⁹

Después de atravesar la capa mucosa, *V. cholerae* coloniza el revestimiento epitelial del intestino. La toxina colérica, segregada por los serogrupos toxicógenos O1 ó O139 de *V. cholerae*, afecta el intestino delgado. La acción de la toxina depende de un receptor específico: el monosialosil grangliósido GM-1. La subunidad (B) de la toxina se une al GM-1 y libera la subunidad (A) activa, que ingresa a la célula hospedadora. Esta activación provoca pérdida masiva de líquido intravascular y extracelular y de electrólitos –particularmente sodio, potasio y bicarbonato– con las deposiciones y los vómitos. La resistencia a los antibióticos de primera línea (tetraciclina y doxiciclina), así como a múltiples fármacos, es frecuente y se ha asociado con enfermedad más grave y tasas más altas de infección secundaria.¹⁰ La resistencia de las cepas de *V. cholerae* puede disminuir con el tiempo.

En la mayoría de los casos, el cólera se caracteriza por diarrea profusa y acuosa durante un día o algunos días. En su manifestación extrema, el cólera es una de las enfermedades infecciosas conocidas que puede llevar más rápidamente a la muerte. A las 3–4 horas de la aparición de los síntomas, una persona previamente sana puede sufrir deshidratación grave y puede morir si no es tratada en un plazo de 24 horas. Se sabe que el grupo sanguíneo O se asocia con una mayor vulnerabilidad a las formas graves de cólera (*cholera gravis*).

Por lo general, el diagnóstico de cólera se establece aislando el microorganismo causante en las heces de los individuos afectados. La confirmación se realiza mediante pruebas de aglutinación con antisueros específicos. Cuando la deshidratación es de leve a moderada, el tratamiento se realiza con soluciones orales de rehidratación simples que contienen sales y glucosa; actualmente se recomiendan las sales de rehidratación oral con harina de arroz y las soluciones hipoosmolares.¹¹ En los casos graves, es necesario un tratamiento enérgico de rehidratación intravenosa (preferiblemente con solución de Ringer lactato). Si bien la rehidratación puede salvar vidas, no tiene efecto alguno en la evolución de la enfermedad ni en la propagación de la infección. Los antibióticos forman parte del tratamiento del cólera grave, pero no son necesarios para tratar casos leves y están contraindicados para la profilaxis. La sensibilidad a los antibióticos se debe determinar en una muestra representativa de aislamientos para orientar el tratamiento durante los brotes.

Vacunas contra el cólera y vacunación

Están disponibles dos tipos de vacunas anticoléricas orales: (i) Dukoral y (ii) Shanchol y mORCVAX. Las dos últimas son idénticas en términos de cepas pero han sido formuladas por dos fabricantes distintos que utilizan diferentes métodos (ver más abajo).

La vacuna oral de microorganismos vivos atenuados y de aplicación en una sola dosis (CVD 103-HgR) ya no se fabrica.¹² La vacuna inyectable preparada con cepas de *V. cholerae* inactivadas con fenol todavía se fabrica en algunos países; la OMS no recomienda su uso principalmente porque su eficacia es limitada y la duración de la protección escasa.⁴

Dukoral (WC-rBS)

Dukoral se desarrolló en Suecia y fue aprobada en 1991. Está autorizada en más de 60 países, principalmente como vacuna para viajeros a zonas en las que el cólera es endémico. No obstante, también se la ha utilizado en situaciones de crisis en Indonesia, Sudán y Uganda, y en un proyecto experimental en una zona endémica de Mozambique. Dukoral es una vacuna monovalente a base de células enteras (*whole cell*, WC) inactivadas con formalina y por calor de *V. cholerae* O1 (cepas clásica y El Tor, Inaba y Ogawa) y subunidad B de toxina colérica recombinada. La subunidad B de la toxina colérica se fabricó primero por medios químicos (WC-BS) pero hoy en día se fabrica por tecnología de recombinación (WC-rBS). BS y rBS son virtualmente idénticas en términos de respuesta inmunitaria. La vacuna se debe administrar con disolución amortiguadora de bicarbonato, para impedir que la subunidad B de la toxina sea destruida por los ácidos gástricos. La vacuna se suministra en viales de una dosis, de 3ml, junto con el amortiguador de bicarbonato (sobre de gránulos efervescentes). La vacuna y el amortiguador se mezclan con 150 ml

de agua (clorada o sin clorar) para su administración a los mayores de 5 años y con 75 ml de agua para su administración a niños de 2–5 años. El tiempo de conservación de la vacuna es de tres años a 2–8 °C; a 37 °C permanece estable durante un mes.

Pautas y administración

De acuerdo con el fabricante, la inmunización primaria consiste de dos dosis orales administradas con un intervalo de 7 días o más (pero que no supere las seis semanas) a adultos y niños de seis años o mayores. Los niños de 2–5 años deben recibir tres dosis con un intervalo de 7 días o más (pero que no supere las seis semanas). No se deben ingerir alimentos ni líquidos una hora antes ni una hora después de la vacunación. Si el intervalo entre dosis de inmunización primaria supera las seis semanas, se debe reiniciar la pauta de inmunización primaria. La persona estaría protegida contra la enfermedad aproximadamente una semana después de recibir la última dosis programada.

Cuando el riesgo de infección por *V. cholerae* es persistente, el fabricante recomienda aplicar una dosis de refuerzo a los dos años a los adultos y los niños de 6 años o mayores. Si el intervalo entre la serie primaria y el refuerzo supera los dos años, se debe repetir la inmunización primaria. Para los niños de 2–5 años se recomienda una dosis de refuerzo cada seis meses, y si transcurren más de seis meses entre la inmunización primaria y el refuerzo, se recomienda repetir la inmunización primaria.

Dukoral no está autorizada para su administración a niños menores de dos años.

Seguridad de la vacuna

Tanto los estudios previos a la autorización como la farmacovigilancia posterior a la comercialización demostraron que Dukoral es segura, incluso para embarazadas y personas con infección por VIH o con inmunodeficiencia por otras causas. En ensayos clínicos en los que participaron alrededor de 240 000 personas, los eventos adversos no fueron más frecuentes en el grupo de los vacunados que en el de los que recibieron placebo. Los principales eventos adversos fueron molestias o dolor abdominal y diarrea, en todos los casos leves y atribuibles a la disolución amortiguadora administrada a ambos grupos. Sólo 63 reacciones adversas se asociaron con más de 1 000 000 dosis de vacuna vendidas en Escandinavia entre 1992 y 2003.¹³

Inmunogenicidad, eficacia clínica y duración de la protección

Dukoral estimula la producción de anticuerpos tanto contra la bacteria como contra la toxina, incluidos anticuerpos inmunoglobulina A (IgA) producidos localmente en el intestino. La vacuna ha sido probada en ensayos de eficacia anteriores a su autorización, aleatorizados, en doble ciego y con testigos tratados con placebo, en Bangladesh y en Perú.

El ensayo en Matlab, Bangladesh,¹⁴ abarcó 62 285 niños de 2–15 años y a mujeres a partir de los 16 años. En el momento en que se realizó el ensayo, circulaban simultáneamente las cepas El Tor y clásica en la población estudiada. Después de 4–6 meses de la inmunización con WC-BS, la protección eficaz contra las cepas El Tor y clásica combinadas en los vacunados mayores de dos años fue del 85% (intervalo de confianza [IC] 95%, 56–95%), y descendió al 62% (IC 95%, 46–74%) en el seguimiento a un año. En el seguimiento a dos y tres años, la eficacia protectora fue del 58% (IC 95%, 40–71%) en el segundo año y del 18% (IC 95%, 21–44%) en el tercero. La eficacia acumulada de las dos dosis en los tres años contra las cepas El Tor y clásica combinadas fue del 51% (IC 95%, 40–60%); ligeramente más baja contra El Tor que contra la cepa clásica.

Los resultados de Matlab fueron sustancialmente diferentes en los niños pequeños y en los niños mayores y los adultos. En los niños de 2–5 años, el nivel de protección contra las cepas El Tor y clásica combinadas alcanzó el 100% (IC 95%, 80–100%) 4–6 meses después de la vacunación; descendió al 38% (IC 95%, 1–62%) a finales del primer año, al 47% (IC 95%, 4–71%) durante el segundo año y posteriormente al 0%. La protección eficaz en las personas mayores de cinco años fue del 78% (IC 95%, 61–87%) al año y del 63% (IC 95%, 41–77%) en el segundo año posterior a la inmunización. La protección de dos dosis de WC-BS fue igual a la de tres dosis de la vacuna en las personas de 6 años o más.^{14, 15} En el primer año de vigilancia en Matlab, las consultas de las personas vacunadas a los centros de tratamiento, por diarrea por cualquier causa, disminuyeron un 26% y también disminuyó en un 26% la tasa de mortalidad por cualquier causa en este grupo.¹⁶

En Perú, durante las epidemias de cólera de la década de 1990, se realizaron estudios de eficacia de la vacuna similares a los ensayos en Matlab. La eficacia de la vacuna contra la cepa El Tor fue del 86%, 4-5 meses después de la vacunación de reclutas de 16-45 años.¹⁷

En un ensayo realizado en las afueras de Lima, no se observó protección alguna en el primer año en ningún grupo de edad después de dos dosis de la vacuna, pero el estudio fue criticado por falta de rigor en el periodo de observación.¹⁸ Después de una dosis de refuerzo administrada a los 10 meses de la serie primaria, se observó un 61% (IC 95%, 28–79%) de protección contra el cólera en el segundo año y un 82% (IC 95%, 27–96%) de protección contra el cólera que requería hospitalización.¹⁹

En 2003–2004, se estudió la eficacia en el terreno de Dukoral, en Beira, Mozambique, en una zona en la que el cólera es endémico y la prevalencia de infección por VIH alta.²⁰ Este estudio de casos y controles incluyó cuatro controles del vecindario de edad y sexo comparables para cada uno de los 43 casos confirmados por cultivo; la eficacia de la vacuna 1–6 meses después de la vacunación fue del 84% (IC 95%, 43–95%) en las personas que recibieron dos dosis;²¹ del 78% (IC95%, 39–92%) entre las que recibieron una o dos dosis; del 82% (IC 95%, 19–98%) en los niños de 2–4 años que recibieron una o dos dosis, y del 67% (IC 95%, 16–86%) en las personas de 5 años o mayores que recibieron una o dos dosis. Además, como la cepa El Tor de *V. cholerae* O1 que expresa la toxina colérica clásica fue la causa de todos los casos en este lugar, los resultados demuestran que Dukoral protege contra esta importante variante de El Tor. En Zanzíbar se está realizando otro estudio de eficacia que también proporcionará información útil sobre aspectos socioeconómicos y conductuales de la vacunación con Dukoral.

Eficacia de Dukoral contra *Escherichia coli* enterotoxigénica (ECET)

La toxina B colérica es similar en términos estructurales y funcionales a la toxina termolábil de ECET, y se ha observado inmunidad cruzada entre ambas. Por lo tanto, las vacunas que estimulan la inmunidad contra la toxina termolábil deberían conferir algún grado de protección contra las infecciones por ECET. En algunos estudios, se ha observado protección cruzada contra este agente con Dukoral. Así, en el ensayo de Matlab se observó un 67% de protección contra la infección por ECET y un 86% contra la ECET que produce deshidratación grave en los primeros tres meses posteriores a la vacunación.¹⁴ Además, en estudios realizados con viajeros a zonas en las que el cólera es endémico, se observó una protección a corto plazo del 52% contra la diarrea causada por ECET, mientras que la protección eficaz contra una combinación de ECET y cualquier otro patógeno fue del 71%.^{22,23}

Shanchol y mORCVAX

Las vacunas anticoléricas orales bivalentes Shanchol y mORCVAX son muy similares e incluyen los serogrupos O1 y O139. A diferencia de Dukoral, no contienen la subunidad B de la toxina bacteriana y, por lo tanto, no protegen contra ECET.

La vacuna ORCVAX original fue autorizada en Vietnam en 1997. Entre 1998 y 2009 se administraron más de 20 millones de dosis de esta vacuna a niños vietnamitas de zonas de alto riesgo, de modo que ORCVAX fue la primera vacuna anticolérica oral destinada principalmente a poblaciones de zonas endémicas. En 2004, en cooperación con el Instituto Internacional de Vacunas de Corea, ORCVAX fue considerablemente reformulada para que cumpliera con los requisitos de la OMS y las prácticas adecuadas de fabricación.²⁴ El proceso incluyó el reemplazo de una cepa que producía altos niveles de toxina por las dos cepas de *V. cholerae* de la vacuna sueca original y la duplicación de las cantidades de antígeno lipopolisacárido. Una vez finalizados con éxito los ensayos de fase II en India y Vietnam, en 2009 la vacuna fue autorizada con el nombre de mORCVAX en Vietnam y de Shanchol en India. En la actualidad, mORCVAX se fabrica para uso local Vietnam, mientras que Shanchol se fabricará para la India y el mercado internacional.¹² Shanchol se suministra en viales de una dosis; mORCVAX en viales de una dosis y de cinco dosis. El tiempo de conservación de la vacuna es dos años a 2–8 °C. (Continúan los estudios sobre estabilidad a temperaturas ambiente).

De acuerdo con el fabricante, Shanchol se debe administrar por vía oral en dos dosis líquidas con un intervalo de 14 días a personas de 1 año o mayores. Se recomienda una dosis de refuerzo al cabo de dos años.

Seguridad y eficacia de la vacuna

Se considera que Shanchol y mORCVAX son vacunas seguras.^{25,26} La protección a corto plazo contra las cepas El Tor y clásica observada con la vacuna anticolérica de células enteras originaria con la que se realizaron los ensayos en Bangladesh en la década de 1980 fue inferior a la observada con Dukoral, pero en el seguimiento a los dos y a los tres años la protección fue igual o mayor.

Durante un brote causado por El Tor en 1992–1993, se evaluó una modificación de la vacuna original 8–10 meses después de la inmunización, en un ensayo abierto con testigos en el que participaron 334 000 residentes de la ciudad vietnamita de Hue. La protección de la vacuna en personas de todas las edades después de dos dosis fue del 66% (IC 95%, 46–79%), y se obtuvieron resultados similares en los niños de 1–5 años y los adultos.²⁷ La eficacia general de esta vacuna en los 3–5 años posteriores a la inmunización fue del 50% (IC95%, 9–63%).²⁸ Después del agregado de la cepa O139, en estudios de no inferioridad con la vacuna bivalente así modificada se observó que ésta era segura e inmunogénica contra la infección por las cepas O1 y O139.

Desde 2006 se está realizando un estudio de fase III por conglomerados, aleatorizado, en doble ciego y con testigos con la vacuna Shanchol, en el que participan 66 900 personas mayores de un año de distritos chabolistas de Kolkata, India. Un análisis preliminar después de dos años de seguimiento indicó una protección eficaz en general del 67% contra el cólera confirmado por cultivo entre las personas que habían recibido dos dosis de la vacuna. Se observó que la vacuna protegía a personas de todos los grupos de edad, incluidos los niños de 1–4 años, y que la protección no disminuía en el segundo año del seguimiento.¹² El seguimiento continuará durante cinco años.

Características de Dukoral, Shanchol y mORCVAX

Las vacunas anticoléricas disponibles son seguras²⁹; su eficacia protectora en poblaciones de zonas endémicas es superior al 50% durante dos años.³⁰ Se ha demostrado que Shanchol y mORCVAX protegen a más largo plazo a niños de <5 años y no requieren dosis de refuerzo cada seis meses.³¹ A diferencia de lo que ocurre con Dukoral, con Shanchol no es necesario un amortiguador ni tampoco agua para su administración, aunque se puede administrar con agua. No obstante, en Bangladesh, en el seguimiento a 4–6 meses, con Dukoral se observó protección eficaz a corto plazo contra el cólera y también protección significativa a corto plazo contra ECET. En relación con la logística y la manipulación, la pauta de administración de las vacunas es de dos dosis (de 3 dosis con Dukoral para los niños de 2–5 años) y todas requieren cadena de frío. Sin embargo, en comparación con Dukoral, Shanchol y mORCVAX requieren menos espacio para el almacenamiento y como no contienen la subunidad B su fabricación es menos costosa.

Datos sobre la inmunidad colectiva generada por las vacunas anticoléricas

En un nuevo análisis de los datos de los ensayos clínicos realizados en Bangladesh con vacunas WC y WC-rBS se observó que las vacunas generaban una inmunidad colectiva considerable, y que incluso protegían a niños demasiado pequeños para vacunarse. En el año posterior a la vacunación, la incidencia de cólera fue 1,47/1000 entre las personas que habían recibido placebo y residían en barrios en los que la cobertura con la vacuna había sido superior al 51%, mientras que la incidencia fue 7/1000 en los barrios en los que la cobertura con la vacuna había sido inferior al 28%.³² Un análisis de estos datos con un modelo estocástico de transmisión del cólera indicó que vacunando sólo al 50% de la población de Matlab se podría reducir en un 93% la incidencia de cólera en toda la población, tomando en cuenta tanto la protección directa en los vacunados como la inmunidad colectiva en las

personas vacunadas y las que no habían recibido vacuna.³³ Sobre la base de los efectos observados con la vacuna de células enteras en Bangladesh, se considera probable que con Shanchol o mORCVAX la inmunidad colectiva sea similar.¹² Sin embargo, la posible inmunidad colectiva que pudieran generar las vacunas anticoléricas orales inactivadas debe ser investigada en otros contextos, porque puede ser afectada por la epidemiología local de la transmisión.³⁴

Costoeficacia de la vacunación contra el cólera

Se han realizado análisis de costoeficacia en zonas endémicas y en poblaciones de refugiados, aunque los enfoques analíticos han sido diferentes en términos de modelos y metodología. Algunos estudios no incluyen los costos de la administración de las vacunas y otros no toman en cuenta la reducción de los gastos de tratamiento cuando se vacuna con éxito contra la enfermedad ni la inmunidad colectiva que pueden generar las vacunas. No hay análisis de costoeficacia que incluyan el efecto sinérgico de la vacunación sumada a intervenciones de salud pública tradicionales contra el cólera, como la educación sanitaria y la mejora del saneamiento y la calidad del agua.

El Programa para las enfermedades de los más empobrecidos (Diseases of the Most Impoverished Programm) realizó el análisis de costoeficacia de la vacunación contra el cólera más completo y reciente.³⁵ El análisis proporciona estimaciones para cuatro zonas en las que se realizaron estudios (Beira, Mozambique; Kolkata, India; Matlab, Bangladesh, y norte de Jakarta, Indonesia), sobre la base de datos específicos de cada lugar. En el análisis se presupone una tasa de letalidad del 1%, dos dosis de Shanchol de una eficacia del 60% durante tres años, un precio de 1,00 US\$ por dosis, un costo de aplicación de 0,50 US\$ por dosis en los países de bajos ingresos y de 1,00 US\$ en los países de ingresos intermedios. Los resultados demuestran que tomando todos estos lugares, sólo el programa para los niños de 1-14 años en Kolkata sería costoeficaz (en términos de relación costo/años de vida ajustados en función de la discapacidad (AVAD) evitados <3 veces el producto interno bruto por habitante). Sin embargo, cuando se toma en cuenta el efecto de inmunidad colectiva de la vacunación contra el cólera, todos los programas en los cuatro países serían costoeficaces, y los programas dirigidos a los niños pequeños serían sumamente costoeficaces en Beira y Kolkata (relación costo/AVAD evitados inferior al producto interno bruto por habitante) y costoeficaces en Matlab.

Vacunas contra el cólera en desarrollo

Se están desarrollando diferentes vacunas anticoléricas, principalmente vacunas vivas atenuadas que podrían proporcionar una protección más prolongada con una sola dosis. De todos modos, no se espera que ninguna de ellas llegue al mercado en los próximos años.

Posición de la OMS respecto de las vacunas orales contra el cólera

El control del cólera debe ser una prioridad en las zonas en las que la enfermedad es endémica. Dada la disponibilidad de dos vacunas anticoléricas orales y los datos sobre eficacia, eficacia sobre el terreno, viabilidad y aceptación en las poblaciones afectadas, estas vacunas se deberían aplicar junto con otras estrategias de prevención y control en las zonas endémicas. También se debería analizar la posibilidad de aplicar las vacunas en las zonas con riesgo de brotes.

La vacunación no debería ir en detrimento de otras intervenciones de alta prioridad para controlar o prevenir los brotes de la enfermedad. Las vacunas proporcionan protección a corto plazo y se pueden usar como respuesta inmediata, mientras se ponen en marcha otras intervenciones de largo plazo para mejorar el saneamiento y la calidad del agua, que exigen grandes inversiones.

Si bien todos los grupos de edad son vulnerables a la enfermedad, en los lugares en los que los recursos son limitados la inmunización se debe concentrar especialmente en los niños con alto riesgo a partir del año (Shanchol o mORCVAX) o de los 2 años (Dukoral). (Para más información sobre las pautas y la administración, véanse las recomendaciones del fabricante).

Control del cólera endémico

Se ha sugerido la siguiente definición de cólera endémico:³⁶ “Aparición casos de diarrea por cólera confirmados por cultivo de materia fecal en una población, en por lo menos tres de los últimos cinco años”. Incluso en las zonas endémicas puede haber aumentos repentinos de la incidencia de cólera, que exigen intervenciones de salud pública intensivas. A pesar de que se podría considerar endémicos a estos brotes, en términos de salud pública con frecuencia se los considera epidémicos.

En los países con cólera endémico no se justifica vacunar a toda la población. En cambio, la vacunación se debe dirigir a las zonas y grupos de población con alto riesgo. Los principales destinatarios de la vacunación anticolérica en numerosas zonas endémicas son los niños en edad preescolar y escolar. También se puede vacunar a otros grupos particularmente vulnerables a la enfermedad grave y en los que la vacuna no está contraindicada, como las embarazadas y las personas con infección por VIH. Los países también deberían considerar la vacunación de los mayores si disponen de los recursos para hacerlo.

Probablemente, las campañas periódicas de vacunación masiva son la opción más práctica para vacunar contra el cólera. Las escuelas, los centros de salud, las instituciones religiosas y otras instituciones comunitarias pueden ser sitios apropiados para realizar las campañas de vacunación. Otra posibilidad es incorporar la vacuna contra el cólera a los calendarios de vacunación o poner en marcha estrategias complementarias a la vacunación masiva, por ejemplo para llegar a los niños pequeños entre campañas.

Como la protección eficaz documentada de las vacunas anticoléricas orales es de dos años, se recomienda administrar una dosis de refuerzo cada dos años después de la vacunación inicial con dos dosis. Una vez que se disponga de datos sobre la eficacia a largo plazo de cualquiera de las vacunas orales contra el cólera, se podrá ampliar el intervalo recomendado entre la vacunación inicial y el refuerzo.

Control de los brotes de cólera

Los pilares del control durante las epidemias deben seguir siendo (i) el tratamiento apropiado de las personas afectadas, (ii) las intervenciones dirigidas a mejorar la calidad del agua y el saneamiento ambiental y (iii) la movilización de las comunidades.

Las autoridades sanitarias locales pueden considerar la vacunación profiláctica para prevenir posibles brotes o la propagación de brotes en curso a otras zonas. Se necesitan con urgencia instrumentos predictivos de evaluación de riesgos para ayudar a los países a determinar cuándo es necesario recurrir a la vacunación preventiva contra el cólera; estos instrumentos se deberían completar y ensayar en el terreno lo antes posible.³⁷

Dados los brotes de cólera extendidos y prolongados que se han registrado recientemente (por ejemplo, en Angola y Zimbabue), las autoridades sanitarias locales podrían considerar la vacunación reactiva como medida de control adicional, de acuerdo con la infraestructura local y después de una investigación exhaustiva de la situación epidemiológica anterior y actual, y de identificar claramente las zonas geográficas prioritarias. La OMS ha elaborado un instrumento de toma de decisiones de tres pasos para situaciones de crisis,³⁸ que puede orientar a las autoridades sanitarias locales en la adopción de decisiones sobre el uso de la vacuna anticolérica en situaciones de emergencia complejas. Tomando en cuenta la falta de experiencia con la vacunación reactiva contra el cólera, se debe registrar y difundir la información sobre la viabilidad de la estrategia y la utilidad de la vacunación para detener los brotes en curso. La vacunación preventiva o reactiva debe abarcar a la mayor cantidad de personas que puedan recibir la vacuna (por ejemplo, los niños a partir del año o de los dos años, según la vacuna), y se debe realizar con la mayor prontitud posible.

Vigilancia

Se recomienda enérgicamente vigilar los casos de cólera confirmados por pruebas microbiológicas e incorporar la vigilancia del cólera a los sistemas o las redes de vigilancia existentes, para determinar la carga de morbilidad y controlar la estacionalidad y la repercusión de la vacunación y de otras intervenciones en la población con alto riesgo. **n**

¹ Deen JL et al. The high burden of cholera in children: comparison of incidence from endemic areas in Asia and Africa. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2008, 2(2):e173.

² Véase No 31, 2009, pp. 309–324.

³ Zuckerman JN et al. The true burden and risk of cholera: implications for prevention and control. *Lancet Infectious Diseases*, 2007, 7:521–530.

⁴ Tacket CO et al. Cholera vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit P, eds. *Vaccines*, 7ª ed. Philadelphia, PA, WB Saunders Company, 2008:127–138.

⁵ The treatment of diarrhoea: a manual for physicians and other senior health workers. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2005 (WHO/CDD/SER/80.2).

⁶ Schwartz BS et al. Diarrheal epidemics in Dhaka, Bangladesh, during three consecutive floods: 1988, 1998 and 2004. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 2006, 74:1067–1073.

⁷ Nair GB et al. Cholera due to altered El Tor strains of *Vibrio cholerae* O1 in Bangladesh. *Journal of Clinical Microbiology*, 2006, 44:4211–4213.

⁸ Ansaruzzaman M et al. Genetic diversity of El Tor strains of *Vibrio cholera* O1 with hybrid traits isolated from Bangladesh and Mozambique. *International Journal of Medical Microbiology*, 2007, 297:443–449.

⁹ Siddique AK et al. El Tor cholera with severe disease: a new threat to Asia and beyond. *Epidemiology and Infection*, 2009, 14:1–6.

¹⁰ Sack DA et al. Antimicrobial resistance in shigellosis, cholera and campylobacteriosis. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2001 (WHO/CDS/SCR/DRS/2001.8).

¹¹ Sack DA et al. Cholera. *Lancet*, 2004, 363:223–233.

¹² Background paper on the integration of oral cholera vaccines into global cholera control programmes presented to the WHO SAGE in October 2009 [draft document]. Geneva, Ad-hoc vaccine working group (http://www.who.int/entity/immunization/sage/1_Background_Paper_Cholera_Vaccines_FINALdraft_13_oct_v2.pdf; accessed March 2010).

¹³ Holmgren J et al. Oral B-subunit killed whole-cell cholera vaccine. En: Levine MM et al, eds. *New generation vaccines*, 3ª ed. New York, Marcel Dekker, 2004:991–1014.

¹⁴ Clemens JD et al. Field trial of oral cholera vaccines in Bangladesh: results from three-year follow-up. *Lancet*, 1990, 335:270–273.

¹⁵ Van Loon FPL et al. Field trial of inactivated cholera vaccines in Bangladesh: results from 5 years of follow-up. *Vaccine*, 1996, 14:162–166.

¹⁶ Clemens JD et al. Impact of B subunit killed whole-cell and killed whole-cell-only oral vaccines against cholera upon treated diarrhoeal illness and mortality in an area endemic for cholera. *Lancet*, 1988, 331:1375–1379.

¹⁷ Sanchez JL et al. Protective efficacy of oral whole-cell/recombinant-B-subunit cholera vaccine in Peruvian military recruits. *Lancet*, 1994, 344:1273–1276.

¹⁸ Clemens JD et al. Misleading negative findings in a field trial of killed, oral cholera vaccine in Peru. *Journal of Infectious Diseases*, 2001, 183:1306–1308.

¹⁹ Taylor DN et al. Two-year study of the protective efficacy of the oral whole-cell plus recombinant B subunit cholera vaccine in Peru. *Journal of Infectious Diseases*, 2000, 181:1667–1673.

²⁰ Lucas ME et al. Effectiveness of mass oral cholera vaccination in Beira, Mozambique. *New England Journal of Medicine*, 2005, 352:757–767.

²¹ Most of those in the group classified as receiving 1 or 2 doses had actually received 2 doses, hence they had a similar level of protection as those in the group that received 2 doses.

²² Peltola H et al. Prevention of travellers' diarrhoea by oral B-subunit/whole-cell cholera vaccine. *Lancet*, 1991, 338:1285–1289.

²³ Hill DR et al. Oral cholera vaccines: use in clinical practice. *Lancet Infectious Diseases*, 2007, 7:361–373.

²⁴ Guidelines for the production and control of inactivated oral cholera vaccines. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2004 (WHO Technical report series 924) (Anexo 3). (También disponible en <http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/cholera/en/index.html>.)

²⁵ Anh DD et al. Safety and immunogenicity of a reformulated Vietnamese bivalent killed, whole-cell, oral cholera vaccine in adults. *Vaccine*, 2007, 25:1149–1155.

²⁶ Mahalanabis D et al. A randomized, placebo controlled trial of the bivalent killed, whole-cell, oral cholera vaccine in adults and children in a cholera endemic area in Kolkata, India. *PLoS One*, 2008, 3(6):e2323.

²⁷ Trach DD et al. Field trial of a locally produced, killed, oral cholera vaccine in Vietnam. *Lancet*, 1997, 349:231–235.

²⁸ Thiem VD et al. Long-term effectiveness against cholera of oral killed whole-cell vaccine produced in Vietnam. *Vaccine*, 2006, 24:4297–4303.

²⁹ Grading table I (safety) with key references. Conclusion: currently licensed cholera vaccines are safe in all groups aged >1 year; for Dukoral, in all groups aged >2 years (high level of scientific evidence). Available from http://www.who.int/immunization/cholera_grad_safety.pdf

³⁰ Grading table II (effectiveness). Conclusion: currently licensed cholera vaccines offer significant protection against cholera during the first 2 years after vaccination (high level of scientific evidence). Available from http://www.who.int/immunization/cholera_grad_effectiveness.pdf

³¹ Grading table II (duration of protection). Conclusion: although the duration of protection of licensed cholera vaccines varies with factors such as age at vaccination and biotype of prevailing *V. cholerae*, protection levels of >50% are not generally maintained for >2 years after vaccination (moderate level of scientific evidence). Available from http://www.who.int/immunization/cholera_grad_duration.pdf

³² Ali M et al. Herd immunity conferred by killed oral cholera vaccines in Bangladesh: a reanalysis. *Lancet*, 2005, 366:44–49.

³³ Longini IM et al. Controlling endemic cholera with oral vaccines. *PLoS Medicine*, 2007, 4(11):e336.

³⁴ Sack DA. Herd protection and herd amplification in cholera. *Journal of Health, Population and Nutrition*, 2006, 24(1):1–5.

³⁵ Jeuland M et al. Cost-effectiveness of new-generation oral cholera vaccines: a multi-site analysis. *Value in Health*, 2009, 12:899–908.

³⁶ Véase No. 50, 2009, pp. 517–532.

³⁷ Oral cholera vaccine use in complex emergencies: what next? Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2001 (WHO/CDS/NTD/IDM/2006.2). (También disponible en http://www.who.int/cholera/publications/cholera_vaccines_emergencies_2005.pdf.)

³⁸ Véase el Anexo 1 de la referencia 37, más arriba.