

Vacunas contra el cólera

Documento de posición de la OMS

De conformidad con su mandato de ámbito mundial, la OMS desempeña una función normativa y publica una serie de documentos de posición actualizados periódicamente sobre vacunas y combinaciones de vacunas contra enfermedades que tienen repercusiones en la salud pública internacional. Estos documentos de posición se ocupan básicamente de la utilización de las vacunas en programas de inmunización en gran escala; el recurso limitado a la vacunación con fines de protección individual, que se practica sobre todo en el sector privado, puede ser un complemento valioso de los programas nacionales, pero no se le presta atención en el presente documento de política general. En los documentos de posición se resume la información de base esencial acerca de las enfermedades y las vacunas respectivas y se concluye exponiendo la posición actual de la OMS sobre su utilización en todo el mundo.

Resumen y conclusiones

A lo largo de la historia, *Vibrio cholerae*, bacteria muy infecciosa que se transmite por el agua, ha provocado epidemias devastadoras en la mayor parte de las regiones del mundo. La presente pandemia se debe al biotipo El Tor de *V. cholerae*, serogrupo O1, y comenzó en 1961 en Asia sudoriental. Posteriormente se registraron brotes en numerosos países de Asia, África y América del Sur. A partir de 1992 se propagó en gran parte de Asia el nuevo serogrupo *V. cholerae* O139, variante más virulenta del biotipo El Tor. A pesar del tratamiento sencillo y muy accesible de la rehidratación oral, los niños pequeños y las personas de edad son particularmente vulnerables a la deshidratación extrema provocada por una infección grave. La tasa de letalidad puede superar el 20% en las poblaciones afectadas. Se estima en 120 000 el número de defunciones por cólera que se producen cada año en el mundo.

Aunque la higiene personal, la inocuidad de los alimentos y el saneamiento adecuados son los pilares de la lucha contra el cólera, en la mayor parte de las zonas endémicas son difíciles de conseguir mejoras radicales a corto plazo en estos ámbitos. Al mismo tiempo, hay una necesidad urgente de vacunas eficaces como instrumento adicional de salud pública para la prevención del cólera. Desde hace más de 40 años existe una vacuna parenteral basada en *V. Cholerae* O1 inactivado. La eficacia protectora de esta vacuna es modesta, de corta duración y no impide la transmisión del agente infeccioso. Hace muchos años que la OMS no la recomienda. Se están desarrollando nuevas vacunas contra el cólera y ya están disponibles a nivel internacional dos vacunas orales. Una de ellas (WC/rBS) consiste en células enteras de *V. Cholerae* muertas asociadas con una subunidad B recombinante de la toxina del cólera. Esta vacuna se tolera bien y confiere un nivel de protección elevado (85%-90%) durante seis meses después de la segunda administración en todas las personas vacunadas de >2 años. El nivel de protección tres años después de la inmunización sigue siendo de alrededor del 50% cuando se ha administrado a personas de >5 años. La otra vacuna oral es una vacuna viva atenuada que se prepara a partir de la cepa de *V. cholerae* CVD103-HgR A, obtenida por manipulación genética. Una dosis única de esta vacuna viva confirió buena protección (60%-100%) tres meses más tarde a voluntarios adultos de los Estados Unidos inoculados experimentalmente, y también fue bien tolerada e inmunogénica en lactantes de tan sólo tres meses de edad. No se ha demostrado todavía que esta vacuna pueda proteger a las poblaciones que viven en zonas endémicas. Sin embargo, ninguna de estas vacunas orales ha demostrado proporcionar una protección duradera en niños de <2 años. Aunque ahora existen vacunas candidatas contra la cepa 0-139, aún no se ha documentado su eficacia.

En comparación con la vacuna parenteral, las vacunas orales disponibles ahora a nivel internacional representan una mejora significativa en cuanto a eficacia protectora, duración de la protección, inocuidad y facilidad de administración.

La vacunación de las poblaciones de alto riesgo contra el cólera sólo se debe practicar de manera preventiva en asociación con otras medidas de prevención y control. Son poblaciones de alto riesgo, entre otras, los refugiados de campamentos superpoblados y los habitantes de suburbios.

Para la vacunación de las poblaciones expuestas a un riesgo inmediato de epidemia de cólera, la OMS recomienda actualmente la vacuna WC/rBS. En situaciones de brote epidémico en las que hay dificultades logísticas que impiden la administración de dos dosis, se podría recomendar la utilización de una dosis única de CVD 103-HgR.

Para la inmunización de viajeros a zonas fuertemente endémicas se puede utilizar cualquiera de las dos vacunas orales, teniendo en cuenta que la protección se obtiene siete días después de la administración de una dosis única de la vacuna CVD 103-HgR y siete días después de la segunda dosis de la vacuna WC/rBS.

Se necesitan con urgencia vacunas contra el cólera que sean eficaces contra los distintos tipos epidémicos de *V. cholerae*, comprendida la cepa O139, y capaces de conferir una protección fiable y duradera a todos los grupos de edades, incluidos los niños de <5 años.

Antecedentes

Aspectos relativos a la salud pública

A lo largo de la historia ha habido brotes devastadores de cólera que han provocado millones de casos y cientos de miles de defunciones. En total se han registrado siete pandemias de cólera. La última, todavía en curso, comenzó en Indonesia en 1961, alcanzó el continente africano en el decenio de 1970 y llegó a América del Sur en 1991. En 1994 se habían notificado en el continente americano más de un millón de casos y casi 10 000 defunciones. Debido en parte a dificultades en la vigilancia, pero también por temor a las consecuencias económicas y sociales, es probable que las notificaciones de la morbilidad y la mortalidad por *V. cholerae* hayan sido muy inferiores a los casos reales. Se estima que el cólera provoca 120 000 defunciones al año en todo el mundo. Con un tratamiento adecuado, la tasa de letalidad no debería sobrepasar el 1%, pero en ocasiones se han notificado niveles de hasta un 40%. En 1996 y 1997, el brote en las Américas pareció disminuir, pero las cifras acumulativas de 1998 volvieron a poner de manifiesto un aumento, sobre todo en el Perú, donde la incidencia pasó de 3 500 casos a 41 700. En 1999, la incidencia notificada en América del Sur disminuyó en un 86%. El número de casos notificados en todo el mundo aumentó de 1997 a 1998, pasando de menos de 140 000 a más de 290 000. En 1999, la incidencia mundial fue de unos 254 000 casos, correspondiendo sólo a África alrededor del 81% de este total. En ese mismo año, la tasa de letalidad ascendió al 4,2% en África, lo que representa más del 95% del total de defunciones por cólera en el mundo. En el año 2000 se notificaron brotes múltiples de cólera en poblaciones de diversas islas de Oceanía. Como la pandemia sigue su curso, el número de países afectados no cesa de aumentar.

El ser humano es el único huésped natural conocido de *V. cholerae*, y la enfermedad se propaga por contaminación fecal del agua y los alimentos. Así pues, la endemidad y la epidemidad están estrechamente vinculadas a un saneamiento deficiente. Se considera que la transmisión directa de

una persona a otra es un fenómeno raro. Aunque la rehidratación oral puede salvar la vida, no tiene ningún efecto sobre la evolución de la enfermedad o la propagación de la infección.

El cólera puede tener repercusiones económicas importantes, como disminución de la producción, de las exportaciones de alimentos y del turismo. Se estima que en el Perú el brote de cólera de comienzos del decenio de 1990 supuso pérdidas de varios cientos de millones de dólares en un solo año. Estas repercusiones económicas tan graves contribuyen a la escasa notificación de casos de cólera.

El patógeno y la enfermedad

V. cholerae es un bacilo Gram- negativo monotrico transmitido por el agua. La seroagrupación se basa en los polisacáridos del antígeno somático (O). Las epidemias se han debido casi invariablemente a *V. cholerae* del serogrupo O1. Se han descrito tres serotipos de *V. cholerae* (Ogawa, Inaba e Hikojima) y dos biotipos (clásico y El Tor). El biotipo El Tor, aislado inicialmente como cepa no virulenta en 1905, ha evolucionado hacia una virulencia mayor y es el responsable de la pandemia actual. En 1992 apareció en Bangladesh un nuevo serogrupo, derivado genéticamente del biotipo El Tor, que provocó una epidemia en gran escala. Ahora se ha propagado en gran parte de Asia y recibe el nombre de *V. cholerae* O139 "Bengal".

V. cholerae es un microorganismo no invasivo que después de atravesar la capa de mucosa coloniza el revestimiento interno del epitelio intestinal. Afecta al intestino delgado mediante la secreción de toxina colérica (TC), formada por cinco subunidades B que se unen a los receptores y rodean una subunidad A catalítica. Su acción tóxica depende de un receptor específico, el monosialosil gangliósido GM₁. La unión de la TC eleva la concentración intestinal de AMPc debido a la activación de la adenil-ciclasa y da lugar a la secreción de cloruros y bicarbonatos en el intestino delgado. En consecuencia, el agua se retira de los espacios intravasculares y extracelulares del organismo y se pierde con rapidez en la luz intestinal.

En la mayoría de los casos, el cólera se caracteriza por una diarrea aguda, acuosa y profusa que dura uno o varios días. En sus manifestaciones extremas, es una de las enfermedades infecciosas conocidas que producen la muerte con mayor rapidez. A las 3-4 horas de la aparición de los síntomas, una persona previamente sana puede presentar hipotensión y morir en un plazo de 6-8 horas. Es más frecuente que los casos letales evolucionen hacia el choque en 6-12 horas, sobreviniendo la muerte en un plazo que va de 18 horas a varios días. Se sabe que el grupo sanguíneo O está asociado con una mayor vulnerabilidad a las formas graves de cólera.

El diagnóstico del cólera se suele realizar mediante el aislamiento del microorganismo causante a partir de las heces de las personas infectadas. Para la confirmación del diagnóstico se utilizan pruebas de aglutinación con antisueros específicos.

La deshidratación ligera o moderada se trata con la ayuda de una simple solución de rehidratación oral que contenga sales y glucosa. Los casos graves requieren un tratamiento enérgico de rehidratación por vía intravenosa. Además, la OMS recomienda que sólo se utilicen antibióticos en el tratamiento de los casos de cólera con signos de deshidratación grave. Siempre que sea posible, se debe evaluar la sensibilidad de *V. cholerae* a los antibióticos. Éstos no son adecuados para el tratamiento del cólera benigno o moderado ni para la profilaxis masiva. La mala utilización de los antibióticos ha llevado a la aparición de cepas multirresistentes, algunas de las cuales son enormemente virulentas.

Respuesta inmunitaria protectora

La inmunidad protectora contra el cólera está mediada sobre todo, si no de manera exclusiva, por anticuerpos producidos localmente en la mucosa intestinal y segregados a su superficie. Estos anticuerpos se dirigen contra ciertos componentes bacterianos, incluida la TC, y ejercen su función protectora inhibiendo la colonización y la multiplicación bacterianas y bloqueando la acción de la toxina. Se han encontrado en la luz intestinal anticuerpos de IgA, IgG e IgM contra los antígenos del cólera, aunque en la inmunidad protectora intestinal son los anticuerpos de IgA los más importantes.

Los anticuerpos antitóxicos protectores del intestino son específicos de la subunidad B de la TC y previenen las manifestaciones clínicas mediante el bloqueo independiente por el complemento de la unión de la toxina a los receptores gangliósidos GM₁ epiteliales. Además, se puede producir una inhibición del crecimiento por la unión de los anticuerpos a las bacterias y su interferencia con la movilidad bacteriana o con el proceso específico de adherencia al epitelio.

En el suero de los pacientes en fase de recuperación del cólera, o como resultado de la vacunación, se encuentran anticuerpos contra varios antígenos de *V. cholerae*, incluidos los antígenos somáticos O. Los anticuerpos específicos del grupo O en particular muestran una actividad vibriocida dependiente del complemento. La concentración de anticuerpos anti-O alcanza un nivel máximo a los 8-10 días de la aparición de los síntomas clínicos, luego disminuye al nivel de base 2-7 meses más tarde. Aunque no tiene una acción protectora directa, la respuesta vibriocida del suero guarda correlación con la resistencia a la infección.

Tras la infección natural, la respuesta sistémica inicial a los antígenos somáticos tiene lugar mediante las IgM. Las inoculaciones experimentales de antígenos naturales o de la vacuna tienden a inducir un desplazamiento hacia la producción de anticuerpos de IgG. Los anticuerpos anti-TC circulantes también pueden conferir una protección de corta duración, pero no a las concentraciones relativamente bajas inducidas por la infección natural. La adición de la subunidad B de la TC a una vacuna oral estimula la formación de una antitoxina de IgA intestinal en la mucosa y contribuye a mantener la protección hasta nueve meses después de la vacunación. Permite igualmente una protección cruzada de corta duración (tres meses) contra las diarreas provocadas por *Escherichia coli* enterotoxigénica (ETEC) que produce una toxina termolábil semejante a la TC desde el punto de vista antigénico y farmacológico. No proporciona protección contra las cepas de ETEC que sólo producen enterotoxinas termoestables.

Justificación de la lucha mediante la vacuna

Se considera que el cólera provoca como mínimo 120 000 defunciones al año. Mientras que en el marco de una lucha eficaz contra la enfermedad el objetivo es mantener la tasa de letalidad por debajo del 1%, en 1997 la media mundial se situó en el 4,3%, y en algunos países africanos se registraron valores superiores al 20%. Entre 1997 y 1998 el número total de casos notificados a la OMS se duplicó, ascendiendo a más de 290 000, debido fundamentalmente al aumento de la actividad epidémica en algunas partes de África y en el Perú. El número de casos sigue siendo elevado a escala mundial. Aparentemente, la nueva cepa de *V. cholerae*, que ha recibido el nombre de O139 "Bengal", tiene la misma capacidad de supervivencia en el agua que el serogrupo O1. Por el momento se limita todavía a algunos países de Asia meridional y sudoriental.

Las guerras y las agitaciones políticas, los cambios climáticos y las catástrofes naturales, el aumento de las migraciones humanas y el hacinamiento de numerosas poblaciones en condiciones sanitarias deficientes han favorecido siempre la propagación de epidemias como el cólera. Por desgracia, estas situaciones siguen siendo predominantes en muchas partes del mundo. Por otra parte, la pandemia

actual, que lleva 40 años, pone de manifiesto que en las zonas donde las condiciones de higiene no son satisfactorias el cólera se puede propagar con rapidez, incluso sin catástrofes de origen natural o humano. Es cada vez mayor el número de zonas geográficas con cólera endémico, lo que pone de manifiesto el fracaso de la infraestructura socioeconómica y las dificultades para aplicar medidas de lucha. Desde 1991, han notificado casos autóctonos de cólera cerca de 120 países; casi la mitad de ellos han notificado casos por lo menos en cinco de los ocho últimos años.

Vacunas candidatas contra el cólera

Vacuna parenteral

Hasta hace poco, las únicas vacunas disponibles contra el cólera se fabricaban a partir de células enteras de *V. cholerae* inactivadas con fenol, que se administraban en series de dos dosis con un intervalo de dos semanas. Por desgracia, la eficacia protectora de estas vacunas contra la deshidratación grave es sólo de alrededor del 50%, la duración de su protección raramente supera los seis meses y no impiden la transmisión del agente infeccioso.

Dado que las normas de la OMS para la producción y el control de las vacunas parenterales contra el cólera a base de células enteras inactivadas podrían no ser pertinentes para la producción y el control de la nueva generación de vacunas y que por otra parte esta vacuna ya no se recomienda para una utilización general en la salud pública, aunque se sigue produciendo en algunos países, el Comité de Expertos de la OMS en Patrones Biológicos decidió suprimir estos requisitos en 1999.

En la actualidad no hay ningún método aceptado para la medición de la actividad de las nuevas vacunas que garantice que producirán una inmunidad protectora en la población destinataria.

Vacunas orales

Vacuna WC/rBS inactivada

Desde el comienzo del decenio de 1990 se comercializa una vacuna preparada con células enteras inactivadas de *V. cholerae* O1 en combinación con una subunidad B recombinante de toxina del cólera (WC/rBS). Se ha demostrado que, administrada por vía oral siguiendo un protocolo de dos dosis, esta vacuna es inocua incluso durante el embarazo y la lactancia. En el curso de un ensayo sobre el terreno en Bangladesh, la administración de tres dosis de vacuna confirió una protección que fue del 85% y el 50% en las evaluaciones realizadas después de seis meses y tres años, respectivamente, en todos los grupos de edades, incluidos los niños de <5 años. La protección en los niños de 2-5 años de edad disminuía con rapidez después de los seis primeros meses de seguimiento y desaparecía completamente en el curso del tercer año después de la vacunación. En un ensayo más reciente sobre el terreno realizado en el Perú con reclutas, dos dosis de la vacuna administradas con un intervalo de 1-2 semanas indujeron una protección inicial en el 86% de las personas vacunadas. Es importante señalar que en este caso los resultados se obtuvieron en una población de personas pertenecientes casi exclusivamente al grupo sanguíneo O que jamás habían estado expuestas a la enfermedad. Como promedio, la vacuna confiere una protección del 50%-60% durante tres años como mínimo. Basándose en los estudios de la relación dosis-respuesta, la posología recomendada es actualmente de dos dosis, administradas con un intervalo de 10-14 días.

Durante los tres primeros meses después de la vacunación, la WC/rBS tiene una eficacia contra *E. coli* enterotoxigénica (ETEC) de alrededor del 60%, y en 1995 se incluyó este agente patógeno en sus indicaciones. No se dispone de datos sobre la inmunización simultánea con WC/rBS y otras vacunas. Sin embargo, no hay ningún riesgo teórico que impida la administración simultánea.

El único efecto adverso notificado de la vacuna WC/rBS es el de ligeros trastornos gastrointestinales ocasionales. Con la excepción de una posible hipersensibilidad a cualquiera de los componentes, no se conocen contraindicaciones para esta vacuna. Las personas seropositivas para el VIH la toleran bien.

La vacuna WC/rBS está autorizada en la actualidad en la Argentina, Guatemala, El Salvador, Estonia, Honduras, Madagascar, Nicaragua, Noruega, el Perú y Suecia.

Mediante transferencia de tecnología, se ha producido localmente, sometido a prueba y autorizado en Viet Nam una versión simplificada de la vacuna con células enteras inactivadas (sin la subunidad B). La administración oral de dos dosis dio lugar a una protección del 66% durante un brote local de cólera que se produjo 8-10 meses después de la vacunación. Es importante señalar que durante el mismo brote la eficacia protectora en los niños de 1-5 años fue del 68%. Desde 1997, se están realizando en una zona de Viet Nam con cólera endémico pruebas con una vacuna bivalente de segunda generación que contiene el serogrupo O139 además del O1, en el marco de un ensayo de eficacia en gran escala aleatorio, doble ciego, con testigos que reciben placebo.

Vacuna CVD 103-HgR viva atenuada

Desde 1994 se dispone de una vacuna viva atenuada oral contra el cólera, que contiene la cepa clásica *V. cholerae* CVD 103-HgR obtenida por manipulación genética. En ensayos amplios en diversos países de África, Asia y América Latina se ha confirmado la inocuidad y la inmunogenicidad de esta vacuna de dosis única, incluso en personas infectadas por el VIH. En estudios de inoculación experimental efectuados en voluntarios se ha demostrado la aparición de un efecto protector ya una semana después de la vacunación. Esta vacuna confiere un nivel elevado de protección (>90%) contra el cólera de moderado a grave inducido por inoculación experimental de los biotipos El Tor o clásico de *V. cholerae* O1. El efecto protector global de El Tor contra el cólera fue del 80%, con independencia de la gravedad (es decir, incluso en los casos benignos).

Como en el caso de la vacuna WC/rBS, en las personas del grupo sanguíneo O se obtuvo la misma tasa de seroconversión que en otros vacunados. Sin embargo, en algunos ensayos clínicos con CVD 103-HgR la media geométrica del título obtenido en personas del grupo O fue significativamente más elevada que en el resto. La protección dura por lo menos seis meses; por el momento no se dispone de datos para un periodo más largo.

En un ensayo aleatorio sobre el terreno, con testigos que recibieron placebo, realizado en Indonesia, una dosis única de CVD 103-HgR confirió una protección del 60% durante los seis meses siguientes a la vacunación, pero sólo del 24% durante el primer año. El bajo número de casos observados durante el primer año (en comparación con el número previsto en la zona del ensayo) hace que sean imprecisas las estimaciones de la protección. La administración de una dosis única de CVD 103-HgR no confirió una protección significativa a largo plazo durante los cuatro años de observación.

No se ha establecido todavía si esta vacuna confiere alguna protección a los niños de <2 años, aunque se ha observado que es bien tolerada e inmunogénica en los lactantes de apenas tres meses. Al igual que en el caso de la vacuna WC/rBS, no cabe prever que la CVD 103-HgR confiera protección contra *V. cholerae* O139.

No se observó ninguna interferencia mutua cuando se administró la vacuna CVD 103-HgR en combinación con la Ty21a viva oral contra el tifus.

Salvo la diarrea benigna pasajera que afecta a alrededor del 2% de los vacunados y algunos casos aislados de náuseas y calambres abdominales, no se han notificado reacciones adversas. No hay contraindicaciones para la utilización de la vacuna CVD 103-HgR, excepto la posible hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes.

Puesto que todavía no se han realizado estudios controlados con mujeres embarazadas, sólo se debe inmunizar con la vacuna CVD 103-HgR a las mujeres cuando corran un riesgo elevado de contraer el cólera y no se disponga de ningún tratamiento o vacuna inactivada contra el cólera que sean adecuados.

La vacuna está autorizada actualmente en la Argentina, el Canadá, Colombia, Filipinas, Finlandia, Guatemala, el Perú, Sri Lanka, Suiza y Venezuela.

Posición de la OMS sobre las vacunas contra el cólera¹

Se ha demostrado que tanto la vacuna WC/rBS como la CVD 103-HgR son inocuas y carecen de efectos adversos importantes. En comparación con la antigua vacuna parenteral, las vacunas orales más recientes proporcionan una protección mayor y más prolongada contra el cólera. Sin embargo, debido a la insuficiente protección de los niños de <2 años, están excluidas de los programas nacionales de inmunización infantil.

La principal indicación de la vacunación contra el cólera es la protección de la población con riesgo en zonas endémicas. Por motivos de eficacia en función de los costos, su utilización sólo se debe plantear con carácter preventivo, no como respuesta a la aparición de un brote para tratar de contenerlo. La vacunación para prevenir los brotes de cólera únicamente se debe realizar junto con otras medidas de prevención y lucha recomendadas actualmente por la OMS. En situaciones de urgencia se debe inmunizar a las poblaciones de alto riesgo, como los refugiados en campamentos rudimentarios o los habitantes de suburbios.

Se deben realizar estudios de intervención para establecer la función que puede desempeñar la vacuna contra el cólera en los programas de lucha contra esta enfermedad.

Debido a su baja eficacia y la corta duración de la protección, no se recomienda la utilización de la antigua vacuna de administración parenteral.

Entre las vacunas contra el cólera de nueva generación, solamente con la vacuna WC/rBS se han obtenido pruebas convincentes de su capacidad para garantizar una protección sobre el terreno. Por consiguiente, es ésta la vacuna que se debe considerar para las poblaciones que se estima que están expuestas a un riesgo inminente de epidemia de cólera. No obstante, hay casos en los que las perturbaciones que crean estas epidemias hacen difícil la logística de la administración de dos dosis separadas con más de una semana de intervalo. En esos casos se puede recomendar la utilización de la vacuna CVD 103-HgR, una vez demostrada su eficacia en las zonas endémicas.

Para los viajeros que visitan zonas de alto riesgo, se puede recomendar tanto la vacuna WC/rBS como la CVD 103-HgR. Cuando haya que proteger con rapidez, conviene utilizar la vacuna CVD 103-HgR, porque la protección se adquiere ya a los siete días de la administración de una sola dosis. La vacuna WC/rBS se administra en dos dosis separadas con una semana de intervalo como mínimo y la protección se obtiene una semana después de la segunda inmunización.

¹ Se puede consultar la posición general de la OMS sobre las nuevas vacunas en el N° 32, 2000, pág. 263.

Las vacunas orales contra el cólera disponibles actualmente representan un progreso alentador, pero son indispensables ulteriores mejoras a fin de proteger a los más necesitados contra toda la gama de cepas epidémicas de *V. cholerae*.