

Nuevos enfoques sobre la aplicación de vacunas orales contra el cólera

Hilda María García* , Rodrigo Felipe Valera, Jorge de Jesús Menéndez

Instituto Finlay. Centro de Investigación-Producción de Vacunas. Ave. 27 No. 19805, La Lisa, Ciudad de la Habana, Cuba. AP. 16017, CP11600.

email: hgarcia@finlay.edu.cu

El cólera constituye un problema de salud para muchos países en el mundo: las elevadas tasas de morbilidad y mortalidad registradas en los últimos años inquietan a la comunidad científica, pues el aumento de su incidencia podría generar una crisis global en su control. Existen factores claves en su reemergencia, entre ellos están el debilitamiento general de las actividades de salud pública, sobre todo las involucradas en la vigilancia y el deterioro de los laboratorios encargados de identificar cuanto antes a los microorganismos emergentes, así como la circulación en África y Asia de nuevas cepas de *Vibrio cholerae* O1 El Tor, las que producen la toxina del cólera clásico y reemplazan a la original del biotipo El Tor, ocasionando manifestaciones clínicas más graves, situación que representa un obstáculo importante para el control de esta enfermedad. En la lucha contra ésta en casos de desastre, la Organización Mundial de la Salud no recomienda el uso de las vacunas actuales, porque ocurre una rápida disminución en la protección, lo que da un sentido falso de la seguridad, debiéndose dirigir los recursos a los métodos de control más útiles. Dada la repercusión global que implica la reemergencia del cólera, en este trabajo se exponen algunos aspectos epidemiológicos, así como consideraciones en torno a las medidas de prevención y el control de esta entidad clínica, a partir de la revisión de diferentes fuentes de información actualizadas y la exposición de nuevos conceptos sobre su control, observaciones que serán de utilidad e interés para profesionales de todos los niveles de la atención sanitaria.

Palabras clave: Cólera, epidemiología, prevención, control, vacunas.

Introducción

El cólera es una enfermedad diarreica aguda, caracterizada por diarreas profusas, con apariencia de agua de arroz. La forma clínica más severa (cólera grave) se caracteriza por una rápida pérdida de líquido y electrolitos a través del tracto gastrointestinal que de no tratarse adecuadamente conduce al shock hipovolémico, acidosis metabólica e incluso a la muerte en poco tiempo (1).

El agente causal del cólera es un bacilo en forma de bastoncillo denominado *Vibrio cholerae* de los serogrupos O1 u O139. El serogrupo O1 es clasificado en dos biotipos: clásico y El Tor, sobre la base de diferencias bioquímicas, que no son aplicables para el serogrupo O139. Debido fundamentalmente a diferencias antigénicas en su polisacárido O, ambos biotipos de *V. cholerae* O1 pueden presentarse con uno de los siguientes serotipos: Ogawa, Inaba o Hikojima, este último en mucha menor proporción (2).

V. cholerae O1, biotipo El Tor, es el agente causal de la séptima pandemia, iniciada en 1961 y ha continuado su diseminación hacia todas las regiones del mundo (3).

Se han producido cambios en los patrones epidemiológicos de esta enfermedad: las epidemias de cólera en el África

Subsahariana tienden a ser cada vez más frecuentes, extensas y duraderas; se conoce, además, que las nuevas cepas de *V. cholerae* O1 El Tor que producen la toxina del cólera clásico, están reemplazando a la original El Tor en muchas partes de África y Asia, que causan una enfermedad clínicamente más grave (4).

El cólera forma parte de las enfermedades reemergentes. Luego de ocasionar siete pandemias en el mundo, se ha podido constatar que es imposible evitar su introducción en un país. Sin embargo, su propagación puede contrarrestarse y evitarse a través de la instauración de medidas de control apropiadas y la aplicación de un sistema de vigilancia efectivo.

Las epidemias aparecen como consecuencia de desastres naturales como: tormentas tropicales, inundaciones, terremotos, sequías, entre otros. Estas pueden afectar al hombre y causar desastres económicos locales. Las situaciones de desastres que dan lugar al hacinamiento, la escasez del agua potable, la eliminación inapropiada de los desechos humanos y la contaminación de los alimentos son factores de riesgo para la propagación de enfermedades diarreicas, considerándose el cólera como un marcador de epidemia en los casos de desastres.

La cifra de enfermos de cólera, así como el número de casos notificados por la Organización Mundial de la Salud (OMS)

* Licenciada en Bioquímica, Máster en Ciencia en Bacteriología-Micología, Doctora en Ciencia de la Salud. Dirección de Ensayos Clínicos, Vicepresidencia Comercial, Instituto Finlay.

Cólera. Selección de Publicaciones

en el 2008, aumentó cuando se comparó con la reportada en el 2007. Excepto América Latina, un total de 56 países de todos los continentes notifican casos de cólera a la OMS y al confrontar los datos, el número de países que señalan casos locales asciende desde 41 a 48 y 12 describen casos importados (5).

La OMS registró en el 2008 un total de 190.130 casos, incluyendo 5.143 muertes, con una tasa de letalidad (en inglés: case-fatality-rate) de 2,7% en el 2008. Esto representa un aumento de 7,6% y 27,0%, en el número de casos y fallecidos, respectivamente, con respecto a las cifras notificadas en el 2007. Del total del número de muertos, 98% corresponden al continente africano (5).

El cólera constituye una preocupación constante para la salud pública de los países en vías de desarrollo, regiones que carecen de la infraestructura básica para el acceso a las fuentes seguras de agua y el saneamiento apropiado, considerado por la OMS como un indicador clave del desarrollo social (6).

En diciembre del 2002 en Ginebra la OMS estima el posible papel que desempeñarían las vacunas orales para la prevención y el control del cólera en las zonas endémicas y durante los brotes de esta enfermedad, sugiriéndose su uso potencial como una nueva herramienta para la salud pública y para las situaciones de emergencia (7).

Desde su reaparición en América, con la epidemia de cólera ocurrida en Perú durante 1991 y ante la amenaza de su introducción en Cuba, el Estado Cubano convocó a que varios centros científicos del país se involucraran en un macroproyecto que investigara el desarrollo de vacunas contra esta enfermedad.

Como resultados de la investigación y el desarrollo de este macroproyecto se obtienen varios candidatos vacunales orales contra el cólera. En la actualidad, el candidato vacunal vax-COLER, basado en la cepa atenuada 638 de *Vibrio cholerae* O1 El Tor Ogawa, se encuentra en la fase de desarrollo clínico (8, 9). Mientras que otros dos candidatos vacunales, preparados a partir de la cepa inactivada C7258 de *V. cholerae* O1 El Tor Ogawa, están en diferentes etapas de su desarrollo tecnológico y farmacéutico; uno de estos fármacos se desarrolla en tabletas revestidas y no revestidas (10) y en el otro se utiliza la tecnología de la microencapsulación con diferentes polímeros biodegradables. En la fase de investigación básica se encuentra un candidato vacunal obtenido a partir de subunidades, como una variante alternativa contra el cólera, el que serviría, además, como una plataforma de inclusión para otros antígenos (11).

En el contexto actual existe la posibilidad de que los candidatos vacunales contra el cólera que se desarrollan en Cuba puedan considerarse fármacos alternativos para el control de esta enfermedad, en la medida de que se logre el

apoyo necesario para impulsar las etapas posteriores de su desarrollo. El candidato vacunal vax-COLER se reconoce por la OMS, dentro de un reducido grupo de nuevos candidatos en el mundo, con perspectivas de convertirse a mediano plazo, en una vacuna efectiva contra el cólera (12).

I. Posición y recomendaciones de la OMS con respecto al cólera y las vacunas disponibles que pueden utilizarse en el control de esta enfermedad

La OMS alerta desde hace mucho tiempo acerca del subregistro de los casos de cólera y por ello restablece su descripción de la enfermedad como "*una amenaza global a la salud pública y uno de los indicadores claves del desarrollo social*", pero mientras los determinantes sociales no mejoren de forma drástica para millones de personas, la comunidad científica tiene la responsabilidad de promover nuevos conocimientos que ofrezcan alternativas para reducir el impacto del cólera en las regiones más vulnerables del planeta (6).

En respuesta a este problema los científicos aportan el conocimiento de que las vacunas orales contra el cólera (VOC), pueden constituir una oportunidad para salvar vidas y disminuir los brotes, cuando estas se utilizan junto con estrategias clínicas y de salud efectivas en los escenarios epidémicos proclives, sobre todo en las áreas con un alto riesgo de enfermar y donde la tasa de letalidad supera el 30% (6).

La vacuna DUKORAL[®], evaluada hace cinco años en Mozambique y con la cual se obtiene alrededor de un 90% de protección, se desecha por la OMS debido a su alto costo, su poca vida útil, así como su difícil distribución y aplicación en dos dosis, lo que implica grandes complicaciones logísticas. Aun así, algunos autores argumentan que la magnitud del problema justifica el costo de la implementación de la vacuna y concluyen que "*la falta de flexibilidad para adaptarse a las circunstancias actuales es lamentable, para las personas en riesgo*" (13).

La crisis del cólera en África adquiere tal magnitud que se necesita levantar el bloqueo existente al uso de las vacunas contra esta enfermedad. Este es el llamamiento que realiza un nutrido grupo de científicos de todo el mundo desde las páginas de la revista "*Science*", que apuesta por revisar las estrategias de lucha contra una infección que se extiende rápidamente por el continente africano (12).

Las medidas recomendadas por la OMS para el control del cólera enfatizan que el saneamiento y la higiene son eficaces cuando se aplican de forma efectiva. Sin embargo, debido al desenfadado aumento demográfico, estas medidas son difíciles de implementar, sobre todo cuando se tratan de aplicar en los barrios pobres y durante las situaciones de

Cólera. Selección de Publicaciones

crisis. Por ello desde el 2001 la OMS recomienda el uso de las VOC como un complemento más dentro de las medidas de control para esta enfermedad (4).

Las características más importantes sobre una vacuna ideal contra el cólera son: que esta provea altos niveles de protección por un largo período, seguido de la administración de una dosis única; que la protección se alcance pocos días después de la vacunación; que la vía de administración sea oral para una óptima estimulación del sistema inmune mucosal del intestino; que se logre la protección en los niños y las personas del grupo sanguíneo O; que se envase en una formulación práctica, factible para una vacunación masiva y que resulte relativamente de bajo costo (14).

El interés de crear vacunas para el control del cólera data desde el descubrimiento de *V. cholerae*. Sin embargo, no fue hasta 1960 que se realizan las primeras evaluaciones experimentales de las vacunas parenterales contra *V. cholerae* O1. Pronto se evidencia que estas vacunas confieren una protección limitada y de corta duración (3-6 meses) en las poblaciones de zonas endémicas. Su eficacia protectora es aún más limitada e incierta en las zonas no endémicas, además de ser muy reactogénicas. En estos momentos se sabe que para lograr una inmunidad adecuada, en el caso de los patógenos intestinales como *V. cholerae*, es imprescindible estimular una respuesta local, en cuyo caso la vacunación parenteral no es la más indicada ni recomendada por la OMS desde 1999. Por este motivo las investigaciones más recientes se dirigen hacia el desarrollo de las vacunas orales (4).

Actualmente, las vacunas orales licenciadas contra el cólera son las comercializadas con los nombres de DUKORAL® y OROCHOL®. La primera, producida por el Laboratorio Sueco de Bacteriología (siglas en inglés SBL), está compuesta por células inactivadas de *V. cholerae* O1 (siglas en inglés WCV), o en combinación con la subunidad B de la toxina de cólera (siglas en inglés BS/WCV) y la segunda, compuesta por la cepa atenuada CVD 103-HgR, producida por Berna Biotech de Suiza. Ambas son inmunogénicas y bien toleradas, no obstante, presentan las desventajas siguientes: la vacuna inactivada DUKORAL® requiere más de una dosis, mientras que la vacuna viva atenuada OROCHOL®, no contiene el biotipo correspondiente de la actual epidemia y no está disponible desde el 2004. La inmunización con alguna de estas vacunas no logra superar la protección conferida por la infección natural.

En 1997 se realiza en Vietnam la transferencia tecnológica de la vacuna DUKORAL® de células enteras muertas sin la subunidad B de la toxina del cólera, una variante denominada VaBiotech, que se produce a un menor costo y se aplica sin la solución amortiguadora de pH. La misma se encuentra licenciada solo en Vietnam, pero por no cumplir con los requerimientos y las guías de la OMS para la producción de vacunas de células muertas, específicamente en el modo en que se determina el contenido de los antígenos y por la

presencia, aunque baja, pero detectables, de los niveles de toxina de cólera, no está autorizado su uso internacional (15). Siguiendo la concepción de obtener una vacuna segura, efectiva y de bajo costo contra el cólera para los países donde la enfermedad es endémica, el Instituto de Investigación de Vacunas (siglas en inglés IVI) de Corea del Sur modifica la tecnología de Vabiotech y obtiene una vacuna bivalente, denominada Shanchol, que incluye a los serogrupos O1 y O139, transferida a la casa comercial Shantha Biotechnics Ltd. en la India (16).

La Shanchol es una de las vacunas contra el cólera que necesita ubicarse en la lista de prioridad para su precalificación por la OMS y la obtención de nuevas licencias; debido a su bajo costo está desarrollada específicamente para su aplicación en los países afectados por el cólera, y si tiene éxito podría incluirse junto con DUKORAL® en la lista de las vacunas precalificadas por la OMS contra esta entidad clínica. La precalificación de Shanchol y otras vacunas contribuirán a eliminar al obstáculo existente al uso de las vacunas orales en los países en vías de desarrollo (6).

Por la disponibilidad de dos vacunas orales (una precalificada y la otra pendiente de precalificar) y los nuevos datos sobre la eficacia, efectividad en campo, factibilidad y su aceptación en las poblaciones afectadas por el cólera, estas vacunas deben utilizarse en las zonas donde la enfermedad es endémica y pudieran aplicarse también en las zonas con riesgo de epidemias, para que junto con las otras estrategias de control, contribuyan a su prevención (6).

La vacunación no debe alterar la prestación de otras intervenciones prioritarias de la salud para controlar o prevenir los brotes de cólera. Las vacunas ofrecen un efecto a corto plazo que pueden implementarse para obtener una respuesta inmediata en espera de la introducción de intervenciones a largo plazo como son: las mejoras en la calidad del agua y el saneamiento, medidas que implican grandes inversiones (6).

Las especificaciones de las estrategias de vacunación contra el cólera acerca de cuándo, dónde y cómo vacunar no deben ser prescritas, ya que las estrategias adecuadas varían según los países, dependiendo del patrón epidemiológico del cólera, la capacidad del programa de inmunización y el sistema de salud, así como la existencia de otros factores locales. En países donde el cólera es endémico no se justifica la vacunación de la población total, más bien debe dirigirse a las áreas y los grupos poblacionales de mayor riesgo (6). La vacunación debe orientarse en las áreas que cumplan dos de los siguientes requisitos o criterios: (i) lugares donde se aislen o identifiquen cultivos de *V. cholerae* en al menos tres de los últimos cinco años; (ii) poblaciones donde exista una tasa de incidencia de cólera de 1 x 1.000 habitantes en al menos tres de los últimos cinco años en los que se haya registrado esta enfermedad; (iii) si las tasas de incidencia no están disponibles los grupos de riesgo se identificaran

Cólera. Selección de Publicaciones

mediante la información reunida por los funcionarios de salud local (6).

A pesar de que todos los grupos de edades son vulnerables al cólera, cuando los recursos son limitados se dará prioridad a los grupos de mayor riesgo. En situaciones donde hay un financiamiento reducido el objetivo principal de la vacunación deben ser los niños preescolares y los de edad escolar. Otros grupos sociales muy vulnerables a la enfermedad grave y para los cuales las vacunas no están contraindicadas son las mujeres embarazadas (vacuna DUKORAL[®]) y las personas infectadas con el VIH. Si hay fondos disponibles se considerará también la vacunación de los grupos de mayor edad (6).

La inmunización masiva periódica suele ser la oportunidad más práctica para la distribución de la vacuna oral contra el cólera. Las escuelas, las instituciones religiosas y otros entornos comunitarios pueden ser lugares apropiados para desarrollar campañas de inmunización. La incorporación de la vacuna contra el cólera dentro del calendario de rutina establecido puede representar una alternativa o medida complementaria a la vacunación masiva, por ejemplo, incluir niños desde los 2 años de edad en los intervalos de tiempo entre una campaña y la otra (6).

Está bien documentado que la duración de la protección conferida por las VOC es de dos años. Por ello se recomienda que, después de la inmunización inicial con dos dosis, la revacunación se continúe cada dos años. Una vez que estén disponibles los resultados de los estudios de eficacia de las VOC a más largo plazo, podría extenderse el intervalo recomendado entre la vacunación inicial y la aplicación de la dosis de refuerzo (6).

Dada la emergencia de los grandes y prolongados brotes (por ejemplo, en Angola y Zimbabwe), la vacunación por las autoridades locales de salud sería una medida de control adicional que pudiera ser efectiva con el apoyo de la infraestructura local, después de una profunda investigación de las situaciones epidemiológicas históricas y actuales en las zonas geográficas, bien identificadas. La factibilidad y el impacto de la vacunación para detener los brotes en curso deben estar documentados y sus hallazgos difundidos (6).

La vacunación preventiva o la reactivación debe cubrir a muchas de las personas elegidas para su aplicación, como por ejemplo, los niños de edad = 1 ó 2 años, en dependencia de la vacuna a utilizar, y debe realizarse lo antes posible (6). Mientras que los estudios de vigilancia específicos de cólera no se recomiendan para todos los países, sí se exhorta el establecimiento de la vigilancia microbiológica de la confirmación de los casos de cólera, por ejemplo, a través de las redes regionales o subregionales, para determinar la carga de la enfermedad, el impacto de la vacunación y otras intervenciones (6).

La Alianza Global para las Vacunas y las Inmunizaciones (siglas en inglés GAVI) declara que no tiene planes para apoyar la introducción de vacunas contra el cólera hasta el año 2013, por lo que deben explorarse las posibilidades de obtener el apoyo de las Organizaciones No Gubernamentales (ONG) internacionales que se ocupan de los brotes de cólera, con el objetivo de conseguir el financiamiento de donantes para la introducción de estas vacunas (6).

El Grupo de Experto Asesor Estratégico (sigla en inglés SAGE) dictamina que es crucial preparar un argumento económico a fin de proporcionar a los donantes la información esencial acerca de la demanda potencial del costo y costo-eficacia de las VOC, así como de la falta potencial de financiamiento y las fuentes disponibles. La estimación preliminar de las necesidades de dosis de vacunas por año, que asciende a 100 millones o más, se refiere al uso potencial de las dosis en los entornos endémicos y a la necesidad de mantener una reserva para prevenir o controlar los brotes de cólera (6).

II. Aplicación de las vacunas contra el cólera en caso de desastres

Durante un desastre natural se elevan las tasas de mortalidad y morbilidad por diferentes causas, se modifica el ambiente natural, se deteriora la higiene, proliferan los vectores y los microorganismos que propician la aparición de epidemias. El desplazamiento de los grupos humanos a los refugios es un factor que afecta, en la mayoría de los casos de desastres graves (16).

Los desastres naturales favorecen la incidencia de las enfermedades diarreicas. La escasez del agua potable, la eliminación inapropiada de los desechos humanos y la contaminación de los alimentos, durante o después de su preparación, son factores de riesgo para la propagación de estas enfermedades, considerándose el cólera como un marcador de epidemia en estos casos (17).

A continuación se exponen una serie de razones por las cuáles, según la OMS, la vacunación masiva con VOC después de un desastre no debe realizarse:

- Vacunar contra el cólera no es una prioridad, pues la única vacuna precalificada (DUKORAL[®]) necesita la aplicación de más de una dosis.
- Se demuestra que cuando se mantienen las medidas de higiene en la manipulación de los alimentos y se hace una disposición adecuada de los desperdicios y las excretas se obtienen resultados superiores.
- Las campañas de vacunación masivas involucran mucho personal capacitado, el mismo que durante un desastre podría ayudar en otras actividades más necesarias en ese momento.
- Las medidas preventivas deben aplicarse en las zonas de desastre y los antibióticos se utilizan en forma racional en

Cólera. Selección de Publicaciones

los albergues, ya que la mayoría de las diarreas son autolimitadas.

- Mantener la cadena de frío y la esterilidad para aplicar las vacunas resultaría una medida costosa y difícil de cumplir, lo que dejaría expuesta a la población a un riesgo de complicación por la vacunación.
- Lo más importante es que la población podría percibir de forma errónea una sensación de protección frente a las enfermedades, esto haría que se ignorasen o subestimasen las medidas de protección y control necesarias para mantener la salud después de un desastre.

Quizás no se puedan predecir los desastres naturales, pero en cambio sí se pudieran minimizarse los daños, tomando conciencia de los detalles siguientes:

- Mantener una buena cobertura de los calendarios de inmunización antes del desastre, ya que la vacunación masiva se justifica en las enfermedades con un riesgo de epidemias (18). Esto sólo sería justificable cuando al ejecutar las medidas sanitarias recomendadas, estas no surtan el efecto esperado y exista evidencia de un incremento de casos con riesgo de epidemia.
- Garantizar un buen sistema de almacenamiento y transporte de las vacunas, conservando las normas establecidas de la cadena de frío, tales como (18):
 - Uso temporal de cajas frías (RCW42) para asegurar la conservación de las vacunas en las áreas afectadas y posibilidad de movilización de inmunobiológicos, siempre y cuando haya disponibilidad de hielo.
 - Uso de refrigeradores fotovoltaicos para el almacenamiento de las vacunas y la producción de hielo, garantizando baterías suficientes.
 - Iniciar la recuperación de la cadena de frío (compra de refrigeradores, termos, termómetros, entre otros).

Los requisitos para que una vacuna sea de utilidad en situación de desastre son:

- Poseer comprobada eficacia, alta seguridad y baja reactogenicidad.
- Ser de fácil aplicación (ej. dosis única).
- Dar una protección rápida y duradera para todas las edades.
- Que la disponibilidad de las vacunas sea suficiente para poder garantizar el suministro a toda la población en riesgo.
- Ser de bajo costo.

Ante la posibilidad de la ocurrencia de un brote epidémico de cualesquiera de las enfermedades prevenibles por vacunas, se debe hacer un análisis de las condiciones epidemiológicas de estas patologías antes del desastre, tomando en cuenta las características propias del país afectado, los lineamientos de las organizaciones internacionales y la cobertura de la aplicación de dichas vacunas (18).

III. Conclusiones

Consideramos que la aplicación de las VOC inactivadas y las atenuadas contra el cólera no debieran ser mutuamente excluyentes, pues las primeras pueden incluirse dentro de los programas de inmunización de los países donde la enfermedad es endémica, y así inducir una respuesta inmune preventiva de mediano plazo, mientras que las segundas, pueden aplicarse en poblaciones susceptibles, con riesgo de padecer brotes epidémicos de cólera o en situaciones de desastres, para con una sola dosis inducir una rápida respuesta inmune y conseguir en un corto plazo la protección contra las cepas salvajes. Esto sugiere que se debe gestionar el financiamiento necesario para completar el desarrollo de los candidatos vacunales cubanos orales contra el cólera, siguiendo la estrategia planteada por el GAVI.

Referencias

1. CDC/NCID.OPS. Métodos de laboratorio para el diagnóstico de *Vibrio cholerae*. Programa especial de publicaciones. Estados Unidos, Washington D.C.: CDC/NCID.OPS. 1994.
2. Calia EK, Murtagh M, Ferraro MJ, Calderwood SB. Comparison of *Vibrio cholerae* O139 with *V. cholerae* O1 classical and El Tor Biotypes. *Infect. Immun* 1994;62:1504-6.
3. Raychoudhuri A, Chatterjee S, Pazhani GP, Nandy RK, Bhattacharya MK, Bhattacharya SK, et al. Molecular characterization of recent *Vibrio cholerae* O1, El Tor, Inaba strains isolated from hospitalized patients in Kolkata, India. *J Infect* 2007;55:431-8.
4. World Health Organization. *Weekly Epidemiological Record* 2009; 84(50): 517-32.
5. World Health Organization. *Weekly Epidemiological Record* 2009; 84(31): 309-24.
6. World Health Organization. *Weekly Epidemiological Record* 2004; 79(16):117-24.
7. World Health Organization. *Weekly Epidemiological Record* 2004; 79(31):281-88.
8. Talavera A, Año G, García HM, Moreira T, Delgado H, Riverón L, et al. Process development for a Cuban cholera vaccine based on the attenuated strain *Vibrio cholerae* 638. *Vaccine* 2006;37:46-9.
9. Valera R, García HM, Días Jidy M, Mirabal M, Armesto M, Fando R, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the safety and immunogenicity of live oral cholera vaccine 638 in Cuban adults. *Vaccine* 2009;27(47):6564-9.
10. Talavera A, Año G, Pino Y, Castaño J, Uribarri E, Riverón L, et al. Formulation in tablets of a cholera whole cells inactivated vaccine candidate. *Vaccine* 2006; 24:3381-7.
11. Pérez JL, Pino Y, Valmaseda T, Año G, Cedré B, García H, et al. Inhibición del efecto anticolonizante del suero positivo de humanos inoculados con la cepa atenuada 638, *Vibrio cholerae* O1. *Biología Aplicada* 2002;19:19-24.
12. Ryan ET, Calderwood SB, Qadri F. Live attenuated oral cholera. *Expert. Rev. Vaccines* 2006; 5(4),483-94.

13. Bhattacharya S, Black R, Bourgeois L, Clemens J, Cravioto A, Deen J. et al. The Cholera Crisis in Africa. *Science* 2009;324:885-885.
14. Levine MM, Pierce NF. Immunity and vaccine development. In: Barua D, Greenough WB. *Cholera*. New York: Plenum Medical Book Company; 1992. p. 285-327.
15. World Health Organization. *Weekly Epidemiological Record* 2006;81(31):297-308.
16. DeRoeck D, López AL, Carbis R, Clemens JD. The IVI's innovative approach to closing the gap between vaccines for industrialized and developing countries. *Global Forum Update on Research for Health*; 2009. Disponible en: <http://www.globalforumhealth.org/Media-Publications/Publications/Global-Forum-Update-on-Research-for-Health-Volume-5-Fostering-innovation-for-global-health/Global-Forum-Update-on-Research-for-Health-Volume-5-Fostering-innovation-for-global-health-Individual-articles> [Accedido por última vez: mayo 2010].
17. Noji EK. *Impacto de los desastres en la salud pública*, Bogotá Colombia. Ed. Organización Panamericana de la Salud; 2000.
18. OPS. *Normas OPS para desastre*; 2009. Disponible en: <http://www.paho.org>.

New approaches to the implementation of oral cholera vaccines

Abstract

Cholera is a health problem for many countries in the world. The high morbidity and mortality rates observed recently have concerned the scientific community, since the increase of the incidence of this disease could generate a global crisis in its control. Key factors in the reemergence of Cholera are: the general weakening of public health activities, especially those involved in the monitoring and deterioration of the laboratories responsible for early identification of emerging microorganisms as well as the circulation of new strains of *Vibrio cholerae* O1 El Tor in Africa and Asia, which produces the classical cholera toxin and replaces the original one of El Tor biotype, causing more severe clinical manifestations, which represents a major obstacle to control this disease. In the fight against this disease during the occurrence of disasters, the World Health Organization (WHO) does not recommend the use of existing vaccines against cholera because a rapid decline of protection occurs; giving a false sense of safety so resources must be directed to the most useful control methods. Due to the global impact the re-emergence of cholera involves, some epidemiological aspects and considerations on prevention and control of this clinical entity are presented in this article, starting by the review of different updated information sources and the presentation of new concepts on its control, which will be useful and interesting for health care professionals.

Keywords: Cholera, epidemiology, prevention, control, vaccines.

Recibido: Febrero de 2010

Aceptado: Abril de 2010