

Evaluación de las vacunas contra el cólera

En vista del brote y la propagación del cólera en varios países de las Américas, la Organización Panamericana de la Salud convocó una reunión de expertos¹ a fin de discutir los progresos recientes con relación a las vacunas contra el cólera, y las recomendaciones al respecto. La reunión se realizó los días 3 y 4 de mayo de 1991, en Washington, D.C. A continuación se presenta el informe final.

COLERA EN AMERICA DEL SUR

En enero de 1991, la séptima pandemia de cólera llegó a las Américas, ocasión en que se identificaron brotes de esta enfermedad en cuatro lugares distintos del Perú. En abril, la enfermedad ya se había propagado a Ecuador, Colombia, Brasil y Chile y en Estados Unidos de América (EUA) se documentaron algunos casos. La propagación rápida, implacable e impredecible de la enfermedad planteó la perspectiva de que muy pronto podría verse afectada un área mucho más extensa de América Latina, por lo que se necesitaban medidas extraordinarias de preparación y control.

Las medidas recomendadas para controlar la epidemia incluyeron el establecimiento de sistemas de vigilancia de la enfermedad, la organización de programas eficaces de tratamiento para prevenir la mortalidad, la promoción de la educación para la salud y otras medidas tendientes a asegurar la adecuada eliminación de desechos, el abastecimiento de agua y alimentos no contaminados, la investigación de los modos de transmisión y la disuasión del uso de la quimioprofilaxis en gran escala. Si bien en el mercado se pueden obtener vacunas contra el cólera y sus fabricantes las han ofrecido a los ministerios de salud en algunos de los países afectados, en general se ha desalentado su uso. Sin embargo, una vacuna eficaz podría ser una medida de control útil si se la empleara en conjunción con las otras actividades antes descritas. En vista de la epidemia actual y de los hallazgos recientes relacionados con nuevas vacunas contra el cólera se decidió volver a considerar esta recomendación.

ANTECEDENTES

1. Recomendación vigente para la vacuna contra el cólera

La vacuna contra el cólera actualmente disponible en forma comercial, compuesta de bacterias enteras muertas y administrada por vía parenteral, confiere una protección moderada y de duración breve, no previene la infección asintomática y sólo se ha sometido a prueba bajo condiciones endémicas donde también se encuentra inmunidad adquirida naturalmente. Desde 1973, la OMS ha advertido que la vacuna es ineficaz para prevenir la propagación del cólera y ha recomendado que no sea exigida por los países como condición para permitir la entrada de las personas que llegan desde un área endémica. También se ha desalentado el uso de

la vacunación para prevenir la enfermedad durante una epidemia porque la eficacia de la vacuna es baja (aproximadamente 30-60% de protección), deben administrarse dos dosis y la protección se desarrolla sólo después de varias semanas. Además, la vacunación colectiva requiere recursos que podrían destinarse a actividades de salud pública esenciales para controlar la epidemia e identificar las formas de transmisión. Por último, la vacunación puede dar a la población un sentimiento equivocado de seguridad, lo que podría llevar a que disminuyeran los esfuerzos por aplicar otras medidas preventivas.

2. Metas para una vacuna contra el cólera

Las perspectivas de desarrollar una vacuna eficaz contra el cólera han mejorado en los últimos años. Esto se debe especialmente a una mejor comprensión del sistema inmunológico de las mucosas que protege contra las infecciones entéricas y a las evidencias de que los voluntarios que se recuperan del cólera están considerablemente protegidos contra la reinfección durante varios años. La vacuna ideal tendría que ser de bajo costo, inocua, fácil de administrar y eficaz después de una sola dosis, además de proteger de la enfermedad grave durante un período prolongado a las personas tanto inmunes como no inmunes, y posiblemente, de reducir el riesgo de infección asintomática. La vacuna probablemente se administraría por vía oral, para estimular al máximo la inmunidad de la mucosa entérica. Las nuevas vacunas orales, incluyendo la vacuna de células enteras/subunidad B y la vacuna mutante viva denominada CVD 103 HgR, representan un considerable progreso hacia el logro de estas metas.

3. Estado actual de las vacunas candidatas contra el cólera

(a) Vacuna de células enteras muertas/subunidad B(CE/B)

Esta vacuna candidata consiste en *V.cholerae* muertos de ambos serotipos (Inaba, Ogawa) y biotipos (clásico, El Tor). Al componente de la célula entera (CE) se le agrega la subunidad B purificada (B), un componente inocuo de la toxina del cólera pero con capacidad inmunógena. Esta vacuna y el componente de CE solo, se han sometido a

¹Participaron en la reunión Paul Blake, Roger Glass y Kaye Wachsmuth, Centros para el Control de Enfermedades; J. Clemens y Dale Spriggs, Institutos Nacionales de Salud; Gerald Sadoff y David Taylor, Instituto Walter Reed de Investigación del Ejército; Myron M. Levine, Universidad de Maryland; David Sack, Universidad Johns Hopkins, todos de los Estados Unidos de América; Bernard Ivanoff, Nathaniel Pierce y James Tulloch, Organización Mundial de la Salud y Alberto Pellegrini, David Brandling-Bennett, Virgilio Escutia, Akira Homma, Marlo Libel, Gabriel Schmuñis, Juan José Urrutia y otros profesionales de la OPS.

amplias pruebas en voluntarios y a un extenso ensayo sobre el terreno en Bangladesh. Estos estudios revelaron que la vacuna, administrada oralmente, estimula tanto la respuesta local (intestinal) como de los anticuerpos séricos y no tiene efectos secundarios. El ensayo de Bangladesh, realizado en niños y en mujeres adultas desde 1985 a 1988, mostró lo siguiente:

(i) La vacuna combinada de CE/B y la de sólo CE, dieron los mismos resultados después de tres años de observación, confiriendo una protección de 50-52% contra el cólera en sujetos de todas las edades. Durante el cuarto año de observación, ninguna de las dos vacunas daba una protección apreciable.

(ii) Durante los primeros seis meses después de la vacunación, la vacuna de CE/B dio una protección de 85% en todas las edades, mientras que con la vacuna de CE la protección fue de 58%. La vacuna de CE/B también dio protección significativa contra la diarrea causada por *Escherichia coli* enterotoxigénica que produce toxinas termolábiles.

(iii) Durante los primeros 12 meses, ambas vacunas protegieron mucho menos a los niños preescolares de 37-60 meses (protección de 16-18%), que a los niños de más edad y a los adultos mayores (protección de 67-78%).

(iv) En los niños de 2-5 años de edad la protección en promedio fue de 24-47% durante los dos primeros años de seguimiento, pero luego desapareció. En contraposición, la protección en las personas mayores se mantuvo durante tres años, alcanzando un promedio de 63-68%.

(v) En conjunto, el nivel de protección contra el cólera causado por *V. cholerae*, biotipo El Tor fue de aproximadamente 30% inferior al nivel de protección contra el cólera clásico.

(vi) La protección con dos dosis de vacuna, aunque se evaluó en un grupo mucho más pequeño, fue igual a la conferida por tres dosis; una dosis fue mucho menos eficaz.

Estos resultados son los más alentadores obtenidos hasta la fecha con cualquier vacuna contra el cólera, especialmente en lo que respecta a la duración de la protección. La protección menor y relativamente breve observada en los preescolares no se ha explicado, pero puede reflejar una contribución importante a la inmunidad por la exposición natural al *V. cholerae*, que ocurre frecuentemente en Bangladesh y produce una inmunidad natural significativa en los adultos.

(b) *Vacuna oral de células vivas CVD-103 HgR*. Esta vacuna candidata consiste en *V. cholerae* vivos que han sido manipulados genéticamente para suprimir el gen que codifica la subunidad A de la toxina del cólera. También se ha insertado en las bacterias un marcador de resistencia al mercurio. La vacuna ofrece un riesgo muy pequeño de ocasionar diarrea leve de corta duración al ser administrada a voluntarios; sin embargo, la mayoría de las personas no presentan síntomas después de la inmunización. La vacuna no se ha evaluado en un ensayo sobre el terreno, pero se han

hecho estudios extensos en voluntarios. En EUA estos estudios han demostrado que:

(i) En los voluntarios norteamericanos una sola dosis de la vacuna (5×10^8 cfu) resultó más inmunógena y protectora que tres dosis de la vacuna de CE/B:

-92 de ellos presentó una respuesta de anticuerpos vibriocidas 4 veces superior o más;

-la protección contra la exposición al *V. cholerae* clásico alcanzó a 89-100%;

-la protección conferida ante la exposición al *V. cholerae* El Tor fue de 63-64%, y,

-en conjunto, la protección contra la diarrea grave (1 litro o más de heces) fue de 83%.

(ii) En voluntarios tailandeses e indonesios las pruebas de la Fase I demostraron que:

- la seroconversión fue mucho mejor entre estudiantes universitarios (63-92%) que en soldados reclutados, (20-39%), y

- en los niños indonesios de 5 a 9 años de edad la seroconversión fue de solo 16% luego de una dosis de 5×10^8 cfu, pero aumentó a 79-86% luego de recibir dosis de 5×10^9 o 1×10^{10} cfu.

EVALUACION Y USO DE LAS VACUNAS DISPONIBLES CONTRA EL COLERA

1. Utilización de las vacunas para el control de la epidemia en América Latina

Esta medida incluiría el uso de vacunas para proteger a los individuos de la enfermedad (especialmente de la enfermedad grave) y posiblemente para controlar la propagación del cólera.

a) *Vacuna contra el cólera administrada por vía parenteral*. Este tema se examina en la sección de antecedentes sobre la vacuna.

b) *Vacunas candidatas contra el cólera administradas por vía oral*:

Vacunas orales de células enteras/subunidad B o de células enteras. La eficacia de estas vacunas no se ha determinado para las condiciones epidémicas prevaletes en América Latina.

Aunque las vacunas pueden tener una eficacia igual o mayor a la observada en Bangladesh, hay varias razones por las que esta eficacia podría ser menor, entre ellas:

(i) Todos los casos de esta enfermedad en América Latina son causados por el biotipo El Tor de *V. cholerae*, mientras que en Bangladesh 60 a 70% se debieron al biotipo clásico; en Bangladesh el nivel de protección suscitado por las vacunas era aproximadamente un tercio menor para la enfermedad causada por el biotipo El Tor que para las cepas clásicas.

(ii) La mayoría de las personas en situación de riesgo en América Latina son inmunológicamente vírgenes frente al *V. cholerae*. Es posible que la eficacia de la vacuna en Bangladesh fuese más pronunciada en las personas ya

parcialmente inmunizadas por la exposición natural a *V.cholerae*.

(iii) La inmunización en América Latina probablemente se haría bajo condiciones epidémicas, o ante la amenaza de una epidemia. Las condiciones que prevalecen durante una epidemia podrían sobrepasar el nivel de inmunidad producido por la vacuna, reduciendo así su eficacia aparente.

(iv) Estas vacunas fueron menos eficaces en las personas del grupo sanguíneo O que en las de otros grupos. El número de personas de grupo sanguíneo O en América Latina casi duplica la cifra de Bangladesh.

Además, se hizo notar que la vacuna CE/B disponible probablemente contendría una subunidad B hecha de bacterias recombinantes y que, por lo tanto, se trataba de una vacuna "nueva". Por este motivo, los estudios de la Fase II y posiblemente los ensayos de eficacia deben haberse concluido antes de emplear la vacuna para el control de la enfermedad.

Se acordó que ni la vacuna CE ni la CE/B deben emplearse para controlar la enfermedad en América Latina hasta que pueda determinarse su eficacia en condiciones rigurosamente controladas.

Vacuna viva de uso oral CVD 103 HgR. No se han efectuado ensayos para determinar la eficacia de esta vacuna en zonas donde el cólera es endémico o epidémico, y la vacuna no debe emplearse para el control de la enfermedad hasta tanto no se hayan hecho esos ensayos. Estos deberán estar precedidos por estudios de la Fase II en adultos y niños, en los que se establezca claramente una dosis de la vacuna que sea inocua y a la vez inmunógena.

2. Evaluación de las vacunas candidatas

a) **Objetivos y consideraciones generales.** Estos se aplican a todas las vacunas candidatas para las que en la actualidad se consideran ensayos en seres humanos: CE, CE/B y CVD 103 HgR. Los objetivos principales son determinar la eficacia de la vacuna a corto plazo (por ejemplo, 6 meses) para prevenir la forma grave de la enfermedad, con riesgo de muerte. Otros objetivos importantes son la definición de la eficacia de la vacuna tanto en los niños preescolares como en los adultos y la duración de su eficacia, y la determinación del efecto de la vacunación sobre la frecuencia de la infección asintomática.

Estos objetivos requieren que se realicen ensayos cuidadosamente diseñados para determinar la eficacia y la efectividad de la vacuna. En cualquiera de los dos casos, los ensayos probablemente tendrían que ser aleatorios, controlados y de preferencia doblemente ciegos. Habida cuenta de las consideraciones logísticas, la distribución aleatoria se puede hacer de modo individual o por conglomerados. Será particularmente difícil planificar y realizar tales ensayos con un mínimo de retraso, especialmente dadas las presiones políticas y sociales relacionadas con la evaluación de vacunas durante una

epidemia de cólera. Sin embargo, el objetivo general debe ser instituir uno o más ensayos, si fuese posible a finales de 1991, cuando empiece el próximo verano y es probable que aumenten los casos de cólera.

Se reconoce que los resultados satisfactorios de los ensayos crearían una gran demanda de la vacuna. Como mínimo, la vacuna se proporcionaría en forma gratuita a los participantes en los ensayos incluidos en los grupos de control. También es necesario realizar esfuerzos, en colaboración con los fabricantes, para acrecentar al máximo la disponibilidad de vacunas en el país huésped y la Región. Sin embargo, esto puede llevar algún tiempo.

b) **Vacunas CE y CE/B.** En vista de la reducción sustancial lograda en el costo de la subunidad B y de las perspectivas optimistas de que continúe disminuyendo en forma considerable, este componente ya no representa la mayor parte del costo de la vacuna CE/B. Dado que la subunidad B acrecienta la protección contra el cólera a corto plazo y también estimula la protección cruzada frente a la toxina termolábil de *E. coli* enterotoxigénica durante varios meses, se acordó orientar los nuevos esfuerzos al desarrollo y a la evaluación de la vacuna CE/B solamente. No se propondrían estudios adicionales de la vacuna CE.

Los estudios requeridos para aplicar la vacuna CE/B en América Latina incluyen:

(i) **Ensayos de la Fase II.** Se ha proyectado realizar estos estudios en adultos de los EUA y luego en niños en Chile. Los ensayos pueden empezar cuando la vacuna esté disponible (julio-agosto de 1991) y deberán estar terminados antes de finalizar 1991. El Ejército de EUA está organizando los ensayos, y para su diseño se solicitará el asesoramiento de grupos externos, incluyendo la OMS.

(ii) **Ensayos de eficacia/efectividad.** Lo que más urge es un ensayo que defina la eficacia de la vacuna en circunstancias epidémicas tanto en personas anteriormente expuestas a *V. cholerae* como en aquellas nunca expuestas. Esto podría requerir la capacidad para iniciar rápidamente un ensayo después de haber comenzado un brote de importancia. Se reconoce que ello sería difícil de lograr, pero debería ser intentado. No se llegó a un acuerdo sobre el enfoque más adecuado, el que debe ser estudiado y planificado en forma cuidadosa, posiblemente para estar dispuestos a realizar ensayos en más de un sitio. La vacuna CE/B (hasta 300.000-400.000 dosis) para tal ensayo (o ensayos) podría ser obtenida del Ejército de EUA. Alternativamente, podría ser producida por los Laboratorios Bacteriológicos Suecos (y posiblemente Pasteur-Mérieux) para fines de 1991. La distribución de la vacuna por el Ejército de EUA requiere aprobación del Director del Servicio de Salud Pública de EUA.

También se podría considerar la realización de un ensayo con la vacuna CE/B en un área ya ampliamente afectada por el cólera. Esto proporcionaría datos sobre la eficacia de la vacuna en personas anteriormente expuestas al biotipo El Tor solamente, situación que se diferencia de la de Bangladesh, donde lo habitual es la exposición al *V. cholera* clásico.

Esos ensayos, o ensayos por separado, también deben ser diseñados para evaluar el efecto de la vacuna sobre la infección asintomática.

No se definió el esquema preciso de inmunización, aunque se requerirían por lo menos dos dosis. El intervalo eficaz más corto entre las dosis debe ser determinado durante los estudios de la Fase II. También debe considerarse el papel que para mantener la protección jugaría una inmunización de refuerzo, por ejemplo, a los 6 meses.

(c) **Vacuna CVD 103 HgR.** Es necesario efectuar más ensayos de la Fase II antes de que se puedan planificar pruebas de eficacia y efectividad de esta vacuna. Se ha proyectado realizar ensayos de la Fase II en Chile, Perú y Costa Rica, tanto en adultos como en niños, los que deberán estar terminados antes del final de 1991. Si mediante ellos se define una dosis de vacuna inocua y con capacidad inmunógena confiable, habrá que determinar luego la eficacia de la vacuna en una población donde el cólera sea endémico, así como la eficacia y la efectividad en un entorno epidémico, tal como fuese descrito para la vacuna CE/B.

DESARROLLO ULTERIOR DE LAS VACUNAS CANDIDATAS

Sobre la base de los resultados de los estudios descritos, deben incentivarse los esfuerzos para *mejorar* tanto la vacuna CE/B como la vacuna oral viva contra el cólera. Algunos de los criterios aprobados incluyen lo que sigue:

1. Vacuna de CE/B

El componente de CE debe modificarse a fin de incluir una mayor proporción (por lo menos el 50%) de cepas El Tor. También debe contener cantidades máximas de antígeno TCP. Deben continuarse los esfuerzos para reducir el costo de la vacuna, tanto con respecto a la subunidad B como al componente CE. La vacuna debe producirse con miras a una formulación más conveniente, probablemente en polvo liofilizado que sería reconstituido antes del uso con solución salina amortiguada.

El perfeccionamiento a largo plazo de la vacuna debe incluir esfuerzos para conseguir una formulación que permita su administración en una sola dosis, posiblemente mediante el uso de microsferas que incorporen componentes de la vacuna, sean captadas por las células M que recubren las placas de Peyer y transfieren los componentes de vacuna al sistema inmunológico de las mucosas, ya sea lentamente o de manera secuencial a lo largo de varios días o semanas. También deben explorarse los métodos para mejorar con adyuvantes la capacidad inmunógena de la vacuna CE/B.

2. Vacuna viva de administración oral

Debe insistirse en métodos para mejorar la capacidad inmunógena de las vacunas orales, entre ellos, el uso de otras cepas de vacuna, por ejemplo, CVD 110 (una cepa El Tor negativa para ZOT), CVD 103 HgR2, una cepa con una capacidad de colonización diez veces mayor que las CVD 103 HgR, y otras cepas vivas, manipuladas genéticamente.

RECOMENDACIONES

1. La política establecida por la OMS acerca del cólera y de las enfermedades diarreicas debe servir para orientar los esfuerzos nacionales para controlar el cólera en América Latina. Estos esfuerzos no deben disminuirse ni diferirse en previsión de que muy pronto serían sustancialmente modificados ante la disponibilidad de una vacuna eficaz. Sin embargo, las investigaciones para evaluar y desarrollar una vacuna eficaz deben acelerarse en la mayor medida posible.

2. Se confirmaron las recomendaciones de la OMS referentes a la vacuna parenteral contra el cólera: específicamente, se recomienda no emplearla para controlar esa enfermedad.

3. Se recomienda que las vacunas candidatas (CE, CE/B y CVD 103 HgR) no se utilicen en programas de salud pública en América Latina en este momento. Se requiere información adicional sobre la eficacia y la efectividad de CE/B y CVD 103 HgR antes de que se puedan formular tales recomendaciones.

4. No se recomienda continuar la evaluación de la vacuna CE oral.

5. Deben realizarse estudios de la Fase II para definir la dosis con mayor capacidad inmunógena de la vacuna CVD 103 HgR en niños y adultos. Si se obtienen resultados aceptables, debe llevarse a cabo un ensayo de eficacia en un área endémica, y un ensayo de eficacia o de efectividad en un área epidémica.

6. Los estudios de la Fase II de la vacuna CE/B (basada en la subunidad B recombinante) deberán ser llevados a cabo en adultos y niños. Si se obtienen resultados aceptables, debe efectuarse un ensayo de eficacia o de efectividad en un área epidémica.

7. Los ensayos con todas las vacunas candidatas deben estar dirigidos a determinar el grado de protección conferida en adultos y en niños, definir la protección en las personas expuestas anteriormente a *V. cholerae* y en aquellas nunca expuestas, definir la duración de la protección y evaluar la protección contra la infección asintomática.

8. Deben emprenderse esfuerzos para mejorar las vacunas candidatas existentes. Esto incluye el incremento de su capacidad inmunógena, el desarrollo de formulaciones prácticas y la reducción de los costos de producción.

9. Es necesario decidir acerca de un mecanismo para que la sede de la OMS y la OPS en conjunto puedan perfeccionar, examinar y supervisar los estudios de la vacuna contra el cólera en las Américas. Se recomienda que la Sede de la OMS siga a cargo de la coordinación general del desarrollo mundial de las vacunas.

(Fuente: Unidad de Coordinación de Investigaciones y Programa Análisis de la Situación de Salud y sus Tendencias, OPS.)