

# Cólera

Actualizado el 22 de marzo de 2019, 10:32 a.m.

- brote de cólera en Yemen con 413 770 casos sospechosos y 543 fallecimientos asociados del 1 de enero de 2018 al 3 de febrero de 2019 (WHO Outbreak update 2019 Feb 28 –Actualización de la OMS sobre brotes epidémicos, 28 de febrero de 2019–) [ver actualización](#)
- una dosis única de la vacuna bivalente inactivada contra el cólera (Shanchol) parece ser efectiva a los 6 meses en personas de  $\geq 5$  años de edad, pero es posible que su efectividad sea menor en niños de 1-4 años (N Engl J Med 2016 May 5) [ver actualización](#)
- se estima que la implementación de intervenciones efectivas, tales como las campañas de vacunación combinadas con un mejoramiento del abasto de agua y el saneamiento en zonas de alto riesgo del Africa subsahariana, reduce la incidencia del cólera en alrededor del 50% (Lancet 2018 May 12) [ver actualización](#)

## Información general

### Descripción

- diarrea secretora causada por los serotipos O1 y O139 de *Vibrio cholerae*, un patógeno productor de toxinas transmitido por el agua
- el cólera leve se presenta de modo similar a otras enfermedades gastrointestinales, con náuseas, vómitos y diarreas
- el cólera severo se caracteriza por un inicio agudo con una gran producción de diarreas acuosas, lo que conduce a una rápida deshidratación y/o shock o la muerte de no ser tratado en las horas siguientes
- durante las epidemias la mortalidad puede llegar a 70%

### Epidemiología

#### Distribución geográfica

- se encuentra en todas las regiones del mundo, sobre todo en países en desarrollo de
  - Africa
  - América Central y del Sur
  - el Sudeste de Asia
  - Europa Oriental
- ver mapa interactivo de los brotes históricos por año de 1970-2015 en [WHO Global Health Observatory: Cholera](#)

### Factores de riesgo

- residencia o viaje a regiones endémicas, sobre todo a zonas de deficiente saneamiento
- exposición a agua contaminada o alimentos marinos
- condiciones que conducen a alteraciones de la inmunidad, tales como
  - infección con otros parásitos o bacterias enteropatógenas
  - deficiencia de vitamina A
  - alteración genética en el pliegue BPI que contiene la familia B, miembro 1 (*BPIFB1*) (también conocido como *LPLUNC1*), que desempeña una función en la inmunidad innata
- las personas del grupo sanguíneo O son más propensas a la forma severa de la enfermedad

## Etiología y patogénesis

### Patógeno

- *Vibrio cholerae* - serogrupos O1 y O139
  - miembro de la familia *Vibrionaceae*
  - bacilo curvo gram-negativo con un solo flagelo polar
  - presente en heces humanas como células planctónicas independientes o en agregados en forma de biopelículas
  - los organismos provenientes de personas infectadas pueden sobrevivir en agua durante 5-24 horas
  - su poca necesidad de sodio permite al organismo sobrevivir en agua dulce o salobre
  - de los > 200 serogrupos identificados, solamente el O1 y el O139 son patogénicos para los seres humanos
    - el serogrupo O1 se divide en 2 biotipos
      - El Tor - causante de la séptima pandemia mundial en 1961 y epidemias recientes en Haití desde 2010
      - clásico - se cree que fue el causante de pandemias anteriores
    - serogrupo O139
      - comparte muchos de los rasgos identitarios del biotipo El Tor del serogrupo O1
      - causante de las epidemias del Sur de Asia de 1992
  - resistencia a los antibióticos
    - prácticamente todas las cepas que circularon en la pasada década (incluida la O139 y algunos aislados de O1 El Tor) son resistentes

al cotrimoxazol y la estreptomina, debido a la adquisición del elemento SXT

- en Asia en los últimos años se han aislado cepas O1 El Tor resistentes a múltiples medicamentos (resistencia adicional a la tetraciclina, la eritromicina o el ciprofloxacino)

## Transmisión

- transmisión fecal-oral a través del agua o los alimentos
- dosis infecciosa
  - la dosis infecciosa estimada es de alrededor de  $10^5$ - $10^8$  para el serogrupo *Vibrio cholerae* O1
  - puede ser menor en personas con aclorhidria (poca producción de ácido gástrico)
  - el organismo puede adquirir un fenotipo hiperinfeccioso cuando es eliminado por seres humanos, reduciendo la dosis infecciosa entre 10-100 veces
- período de incubación
  - 12 horas a 5 días
  - **período medio de incubación estimado en 1,4 días para las cepas más toxigénicas del cólera**
    - basado en una revisión sistemática de datos individuales tomados de 17 estudios con 323 casos de cólera
    - se incluyeron en el análisis los serotipos O1 y O139 de toxigenidad múltiple
    - período medio de incubación 1,4 días para todas las cepas evaluadas (IC 95%; 1,3-1,6 días)
    - se estima que 5% de los casos de cólera presentan síntomas alrededor de los 0,5 días, y 95% alrededor de los 4,4 días a partir de la inoculación
    - Referencia - [J Infect 2013 May;66\(5\):432](#)
- período infeccioso
  - de 2 días a 2 semanas a partir del inicio de los síntomas
  - la eliminación puede extenderse varios días en personas con infección asintomática
- tasa de ataque
  - 0,2% en zonas endémicas
  - tasa de ataque acumulada 6,1% en el brote de 2010-2012 en Haití
    - basado en datos del Centro Nacional de Vigilancia del Cólera

- el cólera se define como diarrea acuosa aguda con vómitos o sin estos en personas que viven en áreas con  $\geq 1$  caso de infección por *V. cholerae* O1 confirmado mediante cultivo
- de octubre de 2010 a octubre de 2012
  - se reportaron 604 634 casos de cólera y 7 436 fallecimientos relacionados con el cólera
  - tasa de ataque acumulada 6,1%
  - tasa de letalidad acumulada 1,2%
- Referencia - [N Engl J Med 2013 Feb 14;368\(7\):599 full-text](#); se puede encontrar un comentario en [Pathog Glob Health 2014 Jan;108\(1\):1 full-text](#)

### Patogénesis

- después de la ingestión, los organismos que sobreviven a la acción del ácido gástrico del estómago colonizan el intestino delgado y liberan factores de virulencia
- la toxina del cólera es el principal factor de virulencia
  - exotoxina proteica codificada por genoma de un bacteriófago filamentos, CTXfi (CTX $\phi$ )
  - la toxina del cólera se une al gangliósido GM1 en la superficie celular y penetra en las células eucariotas
  - la toxina del cólera activa la adenilciclase intracelular, lo que conduce a un aumento de la secreción de cloruro a través del canal apical del cloruro y la subsiguiente producción de diarrea secretora
  - la diarrea secretora provoca una gran pérdida de potasio y bicarbonato
  - la pérdida de electrolitos puede causar íleo
- el pilus co-regulado por toxinas funciona como factor de colonización
  - codificado por una isla genómica denominada isla de patogenicidad *Vibrio* (VPI-1); el nivel de expresión es co-regulado con la toxina del cólera
  - funciona como receptor de la superficie celular bacteriana para el bacteriófago CTXfi (CTX $\Phi$ )

### Antecedentes y examen físico

#### Presentación clínica

- la presentación clínica puede variar según la región sea endémica o epidémica
  - en regiones endémicas
    - 40%-80% de las infecciones son asintomáticas
    - los pacientes sintomáticos generalmente presentan diarreas leves

- las infecciones más severas se producen en niños pequeños y personas no expuestas anteriormente
  - en regiones epidémicas
    - las tasas de infección severa son similares en adultos y niños
    - generalmente las tasas de letalidad son altas
- en los pacientes sintomáticos las principales manifestaciones incluyen un inicio agudo con
  - náuseas
  - vómitos - frecuentes, sobre todo en la fase inicial de la enfermedad
  - diarreas
    - pueden ser acuosas y profusas
      - la apariencia de “agua de arroz” es frecuente
      - la pérdida de volumen puede llegar a 1 litro por hora
    - normalmente indoloras y no acompañadas por tenesmo
    - algunos pacientes pueden presentar malestar abdominal o calambres
  - espasmos musculares debidos a la deshidratación / pérdida de electrolitos
- la deshidratación severa puede conducir a un shock hipotensivo y/o la muerte en las horas siguientes al inicio de los síntomas
- la fiebre es rara pero puede ocurrir en pacientes con infección secundaria

### **Antecedentes**

- indagar sobre factores de riesgo de infección, tales como
  - viaje reciente a una región endémica
  - posible exposición a alimentos marinos o agua contaminada

### **Examen físico**

#### **Características físicas generales**

- valorar
  - fiebre (rara)
  - letargo
  - respiración de Kussmaul (respiración rápida y profunda para compensar la acidosis metabólica)
  - deshidratación, con signos que incluyen
    - ojos hundidos

- pérdida de turgor cutáneo
- membrana mucosa seca
- aumento del tiempo de llenado capilar
- pulso periférico débil y filiforme
- debilidad muscular
- más información en Deshidratación e hipovolemia en los adultos y Deshidratación e hipovolemia en los niños

### **Neurología**

- valorar signos de hipoglucemia, sobre todo en los niños, entre ellos
  - pérdida de la conciencia
  - ataque convulsivo
  - coma
  - ver examen físico detallado en Hipoglucemia en adultos - manejo del paciente no diabético

### **Diagnóstico**

#### **Elaboración del diagnóstico**

- sospechar la presencia de cólera en pacientes con
  - inicio agudo, gran volumen de diarreas acuosas (sobre todo si hay deshidratación severa)
  - posible antecedente de exposición, por ej. residencia en zona endémica
- diagnóstico definitivo
  - requiere cultivo de heces en medio selectivo
  - generalmente no se realiza en contextos de recursos limitados
- otras pruebas diagnósticas con muestras de heces o torunda
  - microscopía de campo oscuro
  - inmunoensayos como la prueba con tira reactiva (sobre todo en contextos de recursos limitados)
- valorar el grado de deshidratación para definir la severidad de la enfermedad
  - ver las guías prácticas para la evaluación de la deshidratación en el cólera elaboradas por
    - Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades
    - Programa de capacitación sobre brotes de cólera y shigelosis
  - ver también Deshidratación en los adultos y Deshidratación en los niños

#### **Diagnóstico diferencial**

- ver Diarrea aguda en los niños o Diarrea aguda en los adultos

### Resumen de las pruebas

- para el diagnóstico definitivo es necesario realizar cultivo de heces en medio selectivo
- otras pruebas diagnósticas con muestras de heces o torunda rectal
  - microscopía de campo oscuro
    - la presencia de *Vibrio cholerae* confirma el diagnóstico
    - alrededor de 50% de las muestras positivas en cultivos de heces pueden ser positivas en la microscopía de campo oscuro
    - organismo identificado por
  - prueba con tira reactiva
    - inmunoensayo para la detección rápida de lipopolisacáridos de *V. cholerae*
    - útil sobre todo en contextos de recursos limitados
    - puede ser más sensible que el cultivo para la detección de *V. cholerae* en pacientes que han recibido tratamiento antibiótico
    - **la prueba rápida con tira reactiva puede ser útil para la detección de *V. cholerae* O1 en sitios de brotes (evidencia de nivel 2 –nivel medio–)**
      - basado en un estudio diagnóstico de cohorte prospectivo
      - entre los meses de enero y mayo durante la temporada de cólera de 2004 en Mozambique se realizó la prueba de heces con tira reactiva y cultivo de heces (estándar de referencia) a 391 pacientes (edad promedio 22,92 años) con diarrea aguda acuosa no sanguinolenta
      - 35,3% tenían cólera según el estándar de referencia
      - desempeño diagnóstico de la prueba con tira reactiva para la detección de *V. cholerae* serotipo O1
        - sensibilidad 95%
        - especificidad 89%
        - valor predictivo positivo 83%
      - Referencia - [BMC Infect Dis 2006 Feb 1;6:17EBSCOhost Full Text full-text](#)
- no siempre se requieren análisis de sangre, pero cuando se realizan pueden mostrar
  - hipocaliemia
  - hiponatremia

- hipocalcemia
- acidosis metabólica
- hipoglucemia
- hemoconcentración

## **Manejo clínico**

### **Resumen del manejo clínico**

- una rápida rehidratación es crucial
  - administrar solución de rehidratación oral (SRO) a los casos leves a moderados e intravenosa a los casos severos
  - evaluar el estado de hidratación frecuentemente dado el riesgo de shock hipovolémico
  - se requiere una vigilancia minuciosa durante las 6 primeras horas de tratamiento
- se recomienda terapia antibiótica complementaria en pacientes con deshidratación severa
  - la selección de los antibióticos debe basarse en los patrones locales de resistencia
  - recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud sobre los antibióticos
    - dosis única de doxiciclina 300 mg oralmente en adultos
    - tetraciclina 500 mg oralmente 4 veces al día durante 3 días en adultos
    - el régimen alternativo para los niños es eritromicina 12,5 mg/kg oralmente 4 veces al día durante 3 días Y ADEMÁS
      - zinc 10 mg una vez al día durante 10 días en niños < 6 meses de edad
      - zinc 20 mg una vez al día durante 10 días en niños de 6 meses a 5 años de edad
  - otras opciones de antibióticos
    - en niños
      - ciprofloxacino 15 mg/kg dos veces al día durante 3 días
      - azitromicina dosis única de 20 mg/kg hasta 1 g
      - sulfametoxazol-trimetoprima 25 mg/kg-5 mg/kg dos veces al día durante 3 días
    - en adultos
      - ciprofloxacino 500 mg dos veces al día durante 3 días



- azitromicina dosis única de 1 g
  - sulfametoxazol-trimetoprima 800 mg-160 mg dos veces al día durante 3 días
- control de las infecciones en centros de salud
  - tomar las precauciones estándar
  - tomar las precauciones relacionadas con los contactos al atender a pacientes incontinentes o que usen pañales hasta que la enfermedad se resuelva

### Líquidos y electrolitos

- una rápida rehidratación es crucial
  - administrar solución de rehidratación oral (SRO) a los casos leves a moderados e intravenosa a los casos severos
  - evaluar el estado de hidratación frecuentemente dado el riesgo de shock hipovolémico
  - se requiere una vigilancia minuciosa durante las 6 primeras horas de tratamiento
- recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2010 sobre el tratamiento de la deshidratación causada por diarrea aguda
  - en pacientes sin deshidratación evidente
    - administrar SRO después de cada deposición
    - dosificación
      - niños < 2 años de edad - 50-100 ml (1/4-1/2 taza) hasta aproximadamente 0,5 l/día
      - niños de 2-9 años de edad - 100-200 ml hasta aproximadamente 1 l/día
      - pacientes ≥ 10 años de edad - tanto como se desee hasta aproximadamente 2 l/día
  - en pacientes con deshidratación leve a moderada
    - dosificación según la edad del paciente

Cantidad aproximada de solución de SRO que se debe administrar durante las primeras 4 horas

<b>Edad</b>	<b>Peso</b>	<b>Solución de SRO (ml)</b>
< 4 meses	< 5 kg	200-400
4-11 meses	5-7,9 kg	400-600

Cantidad aproximada de solución de SRO que se debe administrar durante las primeras 4 horas

<b>Edad</b>	<b>Peso</b>	<b>Solución de SRO (ml)</b>
12-23 meses	8-10,9 kg	600-800
2-4 años	11-15,9 kg	800-1,200
5-14 años	16-29,9 kg	1,200-2,200
≥ 15 años	≥ 30 kg	2,200-4,000

Siglas: SRO: sales de rehidratación oral

- las SRO se pueden administrar a través de un tubo nasogástrico a pacientes conscientes que no puedan beber cuando la rehidratación intravenosa no sea posible
- en pacientes con deshidratación severa
  - administrar lactato de Ringer intravenoso (si no hay, usar solución salina para el cólera o solución salina normal)
  - dosificación
    - 100 ml/kg en un período de 3 horas (en 6 horas para niños < 1 año)
    - comenzar la infusión a 30 ml/kg durante 30 minutos y luego reducir a una tasa más lenta
    - volumen total de infusión 200 ml/kg durante las primeras 24 horas
- se requiere una vigilancia minuciosa durante las 6 primeras horas de tratamiento
  - re-evaluar cualquier pérdida de fluidos corporales
  - si el pulso radial aún es débil, mantener la hidratación intravenosa
- Referencia - [World Health Organization First Steps for Managing an Outbreak of Acute Diarrhoea 2010 Nov 8](#)
- eficacia
  - **es posible que la SRO de osmolaridad reducida a base de glucosa no reduzca la duración de las diarreas en comparación con la SRO estándar a base de glucosa en pacientes con cólera (evidencia de nivel 2 –nivel medio–) y que aumente la incidencia de hiponatremia (evidencia de nivel 3 –no existe evidencia directa–)**

- basado en una revisión de Cochrane de ensayos con limitaciones metodológicas
  - revisión sistemática de 7 ensayos aleatorizados en que se compara la SRO de osmolaridad reducida a base de glucosa ( $\leq 270$  mOsm/l) con la SRO estándar a base de glucosa ( $\geq 310$  mOsm/L) en 718 pacientes con cólera
  - 6 ensayos tenían limitaciones metodológicas, entre ellas falta de claridad en el ocultamiento de la asignación en 5 ensayos, en el enmascaramiento en 4 ensayos y en la generación de la secuencia de aleatorización en 1 ensayo
  - SRO de osmolaridad reducida a base de glucosa asociadas con un aumento del riesgo de hiponatremia en un análisis de 4 ensayos (3 ensayos con 426 adultos y adolescentes y 1 ensayo con 39 niños)
    - riesgo relativo 1,67 (IC 95%; 1,09-2,57)
    - NND 5-92 con 12% de riesgo de hiponatremia en el grupo de SRO estándar
    - ningún caso de hiponatremia sintomática en 5 ensayos que intentaron reportar ese resultado
  - ninguna diferencia significativa en
    - duración de las diarreas en adultos y adolescentes en un análisis de 4 ensayos con 586 pacientes
    - duración de las diarreas en niños en un análisis de 2 ensayos con 97 pacientes
    - fluidos intravenosos no programados en un análisis de 5 ensayos con 616 pacientes, aunque se observó una tendencia a la reducción en los niños (basado en 2 ensayos con 93 niños)
    - vómitos durante la rehidratación en un análisis de 2 ensayos con 363 adultos y adolescentes
  - ninguna muerte reportada (en 2 ensayos)
  - Referencia - [Cochrane Database Syst Rev 2011 Dec 7;\(12\):CD003754](#)
- **la SRO de osmolaridad reducida a base de arroz puede reducir la duración de las diarreas en comparación con la SRO estándar a base de glucosa en pacientes con cólera (evidencia de nivel 2 –nivel medio–)**
- basado en una revisión de Cochrane con evidencias limitadas
  - en una revisión sistemática sobre el uso de SRO de osmolaridad reducida en pacientes con cólera se encontraron 2 ensayos aleatorizados en que se comparaba la SRO de osmolaridad

reducida a base de arroz ( $\leq 270$  mOsm/l) con la SRO estándar a base de glucosa ( $\geq 310$  mOsm/l)

- 1 ensayo incluía a 63 adultos y 1 ensayo incluía a 39 niños de 2-10 años de edad
  - en un meta-análisis se asoció a la SRO de osmolaridad reducida con una reducción de 11,4 horas en la duración media de las diarreas (IC 95%; 9-13,8 horas)
  - Referencia - [Cochrane Database Syst Rev 2011 Dec 7;\(12\):CD003754](#)
- **la adición de almidón resistente a la amilasa a la solución de rehidratación oral puede reducir el peso fecal y acortar la duración de las diarreas por cólera (evidencia de nivel 2 –nivel medio–)**
- basado en un pequeño ensayo aleatorizado
  - 48 pacientes de 14-58 años de edad con cólera fueron aleatorizados a 1 de 3 regímenes de tratamiento administrados a una tasa de 75 ml/kg (máximo 4 l) durante las primeras 4 horas
    - SRO a base de glucosa (fórmula B de la OMS)
    - SRO más 50 g/l de harina de arroz
    - SRO más 50 g/l de almidón de maíz con alto contenido de amilosa (resistente a la amilasa)
  - los pacientes con hipotensión en el momento de la presentación fueron rehidratados por vía intravenosa durante 4 horas, y luego incorporados al estudio
  - doxiciclina 300 mg oralmente administrada después de 24 horas
  - peso fecal medido a intervalos de 12 horas después de la incorporación hasta las 48 horas
  - comparación del peso fecal con SRO estándar vs. SRO resistente a la amilasa en intervalos sucesivos
    - 0-12 horas 3,9 kg vs. 3,9 kg (no significativo)
    - 12-24 horas 3,3 kg vs. 2,2 kg ( $p = 0,01$ )
    - 24-36 horas 2,6 kg vs. 1,8 kg ( $p = 0,04$ )
    - 36-48 horas 2,5 kg vs. 0,99 kg ( $p = 0,001$ )
  - comparación del peso fecal con SRO estándar vs. SRO a base de arroz
    - 36 a 48 horas 2,5 kg vs. 1,8 kg ( $p = 0,05$ )
    - ninguna otra comparación mostró diferencias significativas

- comparación del peso fecal con SRO resistente a la amilasa vs. SRO a base de arroz
  - peso fecal 36 a 48 horas 0,99 kg vs. 1,79 kg ( $p = 0,01$ )
  - ninguna otra comparación mostró diferencias significativas
- SRO resistente a la amilasa asociada con una menor duración de las diarreas al comparar el tiempo promedio hasta la primera deposición sólida
  - 56,7 horas con SRO amilasa vs. 90,9 horas con SRO estándar ( $p = 0,001$ )
  - 56,7 horas con SRO amilasa vs. 70,8 horas con SRO de arroz ( $p = 0,05$ )
- Referencia - [N Engl J Med 2000 Feb 3;342\(5\):308 full-text](#); se puede encontrar un editorial en [N Engl J Med 2000 Feb 3;342\(5\):345](#) y un comentario en [N Engl J Med 2000 Jun 29;342\(26\):1995](#)

## Medicamentos

### Recomendaciones

- recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2010 sobre el uso de antibióticos en el tratamiento del cólera
  - administrar terapia antibiótica sólo a pacientes con deshidratación severa
  - regímenes recomendados
    - dosis única de doxiciclina 300 mg oralmente en adultos
    - tetraciclina como alternativa en adultos
    - el régimen alternativo para los niños es eritromicina 12,5 mg/kg oralmente 4 veces al día durante 3 días Y ADEMÁS
      - zinc 10 mg una vez al día durante 10 días en niños < 6 meses de edad
      - zinc 20 mg una vez al día durante 10 días en niños de 6 meses a 5 años de edad
  - Referencia - [World Health Organization First Steps for Managing an Outbreak of Acute Diarrhoea 2010 Nov 8](#)

### Terapia antibiótica

- se recomienda terapia antibiótica complementaria en pacientes con deshidratación severa
- si se indica, la necesidad de rehidratación y la duración de las diarreas pueden reducirse hasta en un 50%

- la selección de los antibióticos debe basarse en los patrones locales de resistencia
  - opciones de antibióticos
    - en niños
      - ciprofloxacino 15 mg/kg dos veces al día durante 3 días
      - azitromicina dosis única de 20 mg/kg hasta 1 g
      - sulfametoxazol-trimetoprima 25 mg/kg-5 mg/kg dos veces al día durante 3 días
    - en adultos
      - dosis única de doxiciclina 300 mg oralmente
      - tetraciclina 500 mg oralmente 4 veces al día durante 3 días
      - ciprofloxacino 500 mg dos veces al día durante 3 días
      - azitromicina dosis única de 1 g
      - sulfametoxazol-trimetoprima 800 mg-160 mg dos veces al día durante 3 días
  - Referencia - [Clin Infect Dis 2001 Feb 1;32\(3\):331](#)
- los regímenes de primera línea recomendados por la mayoría de las directrices incluyen a la doxiciclina para los adultos y la azitromicina para los niños y las embarazadas
- eficacia
  - **la terapia antimicrobiana puede reducir el fracaso clínico en adultos y niños con cólera (evidencia de nivel 2 –nivel medio–)**
    - basado en una revisión de Cochrane de ensayos limitados por su heterogeneidad clínica
    - revisión sistemática de 39 ensayos aleatorizados o cuasi-aleatorizados en que se evalúa el uso de la terapia antimicrobiana en 4 623 adultos o niños con cólera
    - la heterogeneidad clínica incluía una severidad variable de la enfermedad de un estudio a otro, además de que algunos estudios excluían los casos severos
    - fracaso clínico definido como persistencia de las deposiciones acuosas > 48 horas después del inicio de la medicación
    - comparación de la terapia antimicrobiana con placebo o ningún tratamiento
      - terapia antimicrobiana asociada con

- reducción del fracaso clínico en un análisis de 10 ensayos con 1 023 pacientes; resultados limitados por una significativa heterogeneidad
    - riesgo relativo 0,21 (IC 95%; 0,13-0,34)
    - NNT 2-3 con fracaso clínico en 61% del grupo de control
    - entre los antibióticos con resultados significativos están tetraciclina, trimetoprima-sulfametoxazol, cloramfenicol, fleroxacina y sulfadimetoxina
  - reducción de la duración de las diarreas (diferencia media 36,77 horas, IC 95%, 43,51 a -30,03 horas) en un análisis de 18 ensayos con 1 479 pacientes; resultados limitados por una significativa heterogeneidad
  - ninguna mortalidad en ninguno de los dos grupos en 6 ensayos con 299 pacientes
- Referencia - [Cochrane Database Syst Rev 2014 Jun 19;\(6\):CD008625](#)
- *Comentario de DynaMed* – se han realizado comparaciones de la eficacia de diversos antibióticos, pero su utilidad no está clara, ya que la resistencia a los antibióticos varía según la zona geográfica y generalmente la selección se hace a partir de la situación epidemiológica local
- **la azitromicina presenta un menor riesgo de fracaso clínico en comparación con el ciprofloxacino en pacientes con cólera (evidencia de nivel 1 –probablemente confiable–)**
- **es posible que el riesgo de fracaso clínico sea menor con la tetraciclina en comparación con el trimetoprima-sulfametoxazol o la furazolidona (evidencia de nivel 2 –nivel medio–)**
  - basado en una revisión de Cochrane de ensayos con limitaciones metodológicas
  - revisión sistemática de 39 ensayos aleatorizados o cuasi-aleatorizados en que se evalúa el uso de terapia antimicrobiana en 4 623 adultos y niños con cólera
  - la mayoría de los ensayos tenían  $\geq 1$  limitación, entre ellas ocultamiento de la asignación inadecuado o poco claro, falta de enmascaramiento y una alta tasa de abandono
  - fracaso clínico definido como persistencia de las deposiciones acuosas > 48 horas después del inicio de la medicación
  - el fracaso clínico se redujo con

- azitromicina en comparación con ciprofloxacino en un análisis de 2 ensayos con 375 pacientes (incluido el ensayo de buena calidad que se presenta más adelante)
      - riesgo relativo (RR) 0,32 (IC 95%; 0,23-0,44)
      - NNT 3-4 con fracaso clínico en 52% del grupo de ciprofloxacino
    - tetraciclina en comparación con trimetoprima-sulfametoxazol en un análisis de 2 ensayos con 152 pacientes
      - RR 0,56 (IC 95%; 0,34-0,92)
      - NNT 4-32 con fracaso clínico en 40% del grupo de trimetoprima-sulfametoxazol
  - fracaso clínico en 10% con tetraciclina vs. 40,7% con furazolidona en 1 ensayo con 57 adultos (p = 0,018, NNT 4)
  - comparación azitromicina vs. eritromicina
    - azitromicina asociada con una reducción de la duración de las diarreas (diferencia media 12,05 horas, IC 95%; -22,02 a -2,08 horas) en un análisis de 2 ensayos con 179 niños
    - ninguna diferencia significativa de fracaso clínico en 1 ensayo con 123 niños (resumido más adelante)
  - tetraciclina asociada con una reducción no significativa del fracaso clínico en comparación con el cloramfenicol (RR 0,37, IC 95%; 0,13-1,04) en un análisis de 2 ensayos con 340 pacientes
  - ninguna diferencia significativa en resultados clínicos al comparar
    - tetraciclina vs. doxiciclina o quinolona
    - doxiciclina vs. quinolona
    - trimetoprima-sulfametoxazol vs. eritromicina
  - Referencia - [Cochrane Database Syst Rev 2014 Jun 19;\(6\):CD008625](#)
- eficacia en adultos
  - **una dosis única de azitromicina 1 g puede ser más eficaz que el ciprofloxacino para el tratamiento del cólera en adultos (evidencia de nivel 2 –nivel medio–)**
    - basado en un ensayo aleatorizado con diferencias basales
    - 195 hombres de 18-60 años de edad con cólera severo causado por *Vibrio cholerae* O1 o O139 y diarreas acuosas durante < 24 horas fueron aleatorizados a azitromicina 1 g vs. ciprofloxacino 1 g en dosis oral única usando placebos para mantener el doble enmascaramiento



- los pacientes fueron hospitalizados durante 5 días con cultivos diarios de heces
  - al inicio del estudio
    - duración media de las diarreas antes de la hospitalización 10 horas en el grupo de azitromicina vs. 7 horas en el grupo de ciprofloxacino ( $p = 0,01$ )
    - cantidad promedio de deposiciones antes de la hospitalización 12 deposiciones en el grupo de azitromicina vs. 10 deposiciones en el grupo de ciprofloxacino ( $p = 0,03$ )
    - volumen medio de las deposiciones 9,4 ml/kg/hora en el grupo de azitromicina vs. 11,7 ml/kg/hora en el grupo de ciprofloxacino ( $p = 0,004$ )
  - comparación azitromicina vs. ciprofloxacino
    - éxito clínico (definido como cese de las deposiciones acuosas dentro de las 48 horas siguientes) en 73% vs. 27% ( $p < 0,001$ , NNT 2,2)
    - éxito bacteriológico (definido como cultivo de heces negativo pasadas 48 horas) en 78% vs. 10% ( $p < 0,001$ , NNT 1,5)
    - duración media de las diarreas 30 vs. 78 horas ( $p < 0,001$ )
    - cantidad promedio de deposiciones 36 vs. 52 deposiciones ( $p < 0,001$ )
    - vómitos en 43% vs. 67% ( $p = 0,002$ , NNT 4,2)
    - volumen medio de las deposiciones 114 ml/kg vs. 322 ml/kg ( $p < 0,001$ )
  - los efectos adversos reportados incluyeron dolor abdominal en 1 paciente del grupo de azitromicina y 3 pacientes del grupo de ciprofloxacino
  - los aislados de *V. cholerae* O1 tuvieron mayores concentraciones inhibitorias mínimas de ciprofloxacino que en estudios anteriores
  - Referencia - [N Engl J Med 2006 Jun 8;354\(23\):2452 full-text](#); se puede encontrar un editorial en [N Engl J Med 2006 Jun 8;354\(23\):2500](#)
- eficacia en niños
- **una dosis única de ciprofloxacino parece ser tan eficaz como la eritromicina para mejorar las diarreas acuosas en niños con**

**cólera, pero menos eficaz para la erradicación del *V. cholerae* de las heces (evidencia de nivel 2 –nivel medio–)**

- basado en un ensayo aleatorizado sin enmascaramiento
- 180 niños de 2-15 años de edad con *V. cholerae* O1 o O139 en las heces fueron aleatorizados a una dosis única de ciprofloxacino 20 mg/kg vs. eritromicina 12,5 mg/kg cada 6 horas durante 3 días y seguidos durante  $\geq 5$  días
- fueron incluidos en el análisis los 162 pacientes que concluyeron el estudio
- éxito clínico del tratamiento definido como ninguna deposición acuosa dentro de las 48 horas siguientes
- fracaso bacteriológico definido como detección de *V. cholerae* en muestras de heces 48 horas después del tratamiento
- comparación ciprofloxacino vs. eritromicina
  - éxito clínico del tratamiento en 60% vs. 55% (no significativo)
  - vómitos en 58% vs. 74% ( $p = 0,05$ , NNT 7)
  - cantidad promedio de deposiciones 15 vs. 21 deposiciones ( $p = 0,05$ )
  - volumen de las deposiciones 152 ml/kg vs. 196 ml/kg ( $p = 0,05$ )
  - fracaso bacteriológico en 58% vs. 30% ( $p < 0,001$ , NND 4)
- Referencia - [Lancet 2005 Sep 24;366\(9491\):1085EBSCOhost Full Text](#); se puede encontrar una corrección en Lancet 2006 Feb 18;367(9510):568 y un editorial en [Lancet 2005 Sep 24;366\(9491\):1054EBSCOhost Full Text](#)
- **es posible que una dosis única de azitromicina sea tan eficaz como 3 días de eritromicina (evidencia de nivel 2 –nivel medio–)**
  - basado en un ensayo aleatorizado sin análisis de intención de tratar
  - 128 niños de 1-15 años de edad con cólera y severamente deshidratados fueron aleatorizados a azitromicina 20 mg/kg (máximo 1 g) oralmente una vez vs. estolato de eritromicina 12,5 mg/kg (máximo 500 mg) oralmente cada 6 horas durante 3 días (12 dosis) con placebos equivalentes para

mantener el doble enmascaramiento; los pacientes estuvieron hospitalizados durante 5 días

- comparación azitromicina vs. eritromicina
  - tratamiento clínicamente exitoso en 76% vs. 65% (no significativo)
  - tratamiento bacteriológicamente exitoso en 71% vs. 82% (no significativo)
  - duración media de las diarreas 24 horas vs. 42 horas (p = 0,019)
  - cantidad de vómitos 1 vs. 4 (p = 0,023)
- Referencia - [Lancet 2002 Nov 30;360\(9347\):1722EBSCOhost Full Text](#)
- resistencia a los antibióticos
  - la resistencia a los antibióticos parece ser prevalente, por lo que la selección de los antibióticos debe basarse en el conocimiento de los patrones locales de resistencia
    - prácticamente todas las cepas que circularon en la pasada década (incluida la O139 y algunos aislados de O1 El Tor) son resistentes al cotrimoxazol y la estreptomina
    - en Asia en los últimos años se han aislado cepas O1 El Tor resistentes a múltiples medicamentos (resistencia adicional a la tetraciclina, la eritromicina o el ciprofloxacino)
  - la resistencia al sulfisoxazol, la estreptomina y la furazolidona se elevó de 0% a 74% en 1994 ([JAMA 1996 Jul 24-31;276\(4\):307](#))
  - una dosis única de ciprofloxacino es eficaz contra el *V. cholerae* O1 o O139 y más eficaz que una dosis única de doxiciclina para la erradicación del *V. cholerae* de las heces ([Lancet 1996 Aug 3;348\(9023\):296EBSCOhost Full Text](#))
  - resistencia a las fluoroquinolonas reportada en 38 muestras de *V. cholerae* O1 en Zimbabwe durante el brote de 2008-2009 ([JAMA 2009 Dec 2;302\(21\):2321EBSCOhost Full Text](#))

### Suplementación de zinc

- **la suplementación de zinc puede reducir la duración y el volumen de las diarreas en niños con cólera (evidencia de nivel 2 –nivel medio–)**
  - basado en un ensayo aleatorizado sin referencia al ocultamiento de la asignación
  - 179 niños de Bangladesh de 3-14 años de edad con diarreas acuosas y heces positivas para *V. cholerae* fueron aleatorizados a zinc elemental 30 mg vs. placebo diariamente hasta su recuperación o hasta 7 días

- a todos los niños se les administró suspensión de eritromicina 12,5 mg/kg oralmente cada 6 horas durante 3 días
- comparación zinc vs. placebo
  - 49% vs. 32% se recuperaron a los 2 días ( $p = 0,032$ , NNT 6)
  - 81% vs. 68% se recuperaron a los 3 días ( $p = 0,03$ , NNT 8)
  - duración media de las diarreas 64,1 vs. 72,8 horas ( $p = 0,028$ )
  - producción media de heces 1,6 vs. 1,8 kg/día ( $p = 0,039$ )
- ninguna diferencia significativa en producción de vómito o en ingestión de sales de rehidratación oral
- Referencia - [BMJ 2008 Feb 2;336\(7638\):266 full-text](#); se puede encontrar un editorial en [BMJ 2008 Feb 2;336\(7638\):227](#)

## Complicaciones y pronóstico

### Complicaciones

- entre las complicaciones están las siguientes
  - trastornos electrolíticos leves a severos
    - hiponatremia (o hipernatremia con corrección inapropiada)
    - hipocaliemia
    - hipocalcemia
    - hipoglucemia
  - complicaciones isquémicas en el contexto de la hipovolemia
    - infarto del miocardio
    - ictus
  - insuficiencia renal aguda
  - aborto
  - infecciones secundarias (como neumonía por aspiración provocada por los vómitos)

### Pronóstico

- mortalidad
  - si no se trata, mortalidad  $> 50\%$  y puede ascender a  $70\%$  o más en pacientes con enfermedad severa
  - si se trata, mortalidad  $< 0,2\%$
  - tasa de mortalidad cruda 19,1-35,4 muertes por cada 1 000 personas/año durante el brote de cólera de 2010-2011 en Haití ([Emerg Infect Dis 2016 Mar;22\(3\):410EBSCOhost Full Text full-text](#))

### Prevención y pesquiasaje

## Prevención

- medidas preventivas personales, sobre todo al viajar o residir en zonas endémicas
  - beber y usar agua segura
  - lavarse las manos frecuentemente con agua segura y jabón
  - usar letrinas o enterrar las heces y no defecar en ningún cuerpo de agua
  - cocinar los alimentos completamente (sobre todo los productos del mar), mantenerlos tapados, comerlos calientes, pelar las frutas y vegetales
  - realizar las labores de aseo de manera segura en lugares alejados de las fuentes de agua de consumo humano
- profilaxis antibiótica
  - **los antibióticos pueden reducir el riesgo de hospitalización entre los contactos de los pacientes con cólera (evidencia de nivel 2 –nivel medio–)**
    - basado en una revisión sistemática de ensayos con limitaciones metodológicas
    - revisión sistemática de 7 ensayos (2 aleatorizados, 5 no aleatorizados) en que se comparan antibióticos vs. placebo o ningún tratamiento para la prevención del cólera en 4 154 contactos expuestos
    - entre los antibióticos estaban tetraciclina, doxiciclina, ciprofloxacino y sulfadoxina
    - en 2 ensayos aleatorizados la información sobre abandonos no estaba clara; otros ensayos no eran aleatorizados
    - seguimiento de 8-15 días
    - antibióticos asociados con menor
      - riesgo de  $\geq 1$  muestra fecal positiva para cólera (riesgo relativo [RR] 0,34, IC 95%; 0,18-0,66) en un análisis de 5 ensayos con 1 414 contactos; resultados limitados por una significativa heterogeneidad
      - frecuencia de muestras fecales positivas (RR 0,39; IC 95%; 0,29-0,51) en un análisis de 3 ensayos con 6 918 muestras fecales
      - riesgo de hospitalización (RR 0,54; IC 95%; 0,4-0,74) en un análisis de 2 ensayos con 2 826 contactos
  - Referencia - [PLoS One 2011;6\(11\):e27060EBSCOhost Full Text full-text](#)

- se estima que la implementación de intervenciones efectivas, tales como las campañas de vacunación combinadas con un mejoramiento del abasto de agua y el saneamiento en zonas de alto riesgo del Africa subsahariana, reduce la incidencia del cólera en alrededor del 50% ([Lancet 2018 May 12;391\(10133\):1908 full-text](#), editorial en [Lancet 2018 May 12;391\(10133\):1868](#))

### Control de las infecciones

- directrices del Comité Asesor sobre Prácticas para el Control de las Infecciones Hospitalarias, perteneciente a los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC HICPAC), para el control de las infecciones en los centros de salud
  - tomar las precauciones estándar
  - tomar las precauciones relacionadas con los contactos al atender a pacientes incontinentes o que usen pañales hasta que la enfermedad se resuelva
  - Referencia - directrices del CDC HICPAC sobre medidas de aislamiento para la prevención de la transmisión de agentes infecciosos en los centros de salud ([CDC 2007 PDF](#))

### Inmunización

- vacunas orales vivas atenuadas contra el cólera
  - La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) aprobó el uso de la vacuna Vaxchora para la prevención del cólera causado por el serogrupo O1 en adultos de 18 a 64 años de edad que viajan a zonas afectadas por la enfermedad
    - vacuna viva atenuada administrada en una única dosis oral de alrededor de 3 onzas líquidas  $\geq$  10 días antes de viajar a una zona afectada por el cólera
    - eficacia según un ensayo aleatorizado controlado por placebo con 197 voluntarios de 18-45 años de edad de los Estados Unidos
      - 68 receptores de la vacuna Vaxchora y 66 receptores de placebo fueron expuestos a la enfermedad mediante ingestión oral de *Vibrio cholerae*
      - la eficacia de la vacuna Vaxchora (definida como ausencia de diarreas de moderadas a severas) fue de 90% 10 días después de la vacunación y 80% a los tres meses
    - se evaluó la respuesta inmunológica mediante 2 ensayos controlados por placebo con adultos de 18-64 años de edad de los Estados Unidos y Australia; la producción de anticuerpos fue indicativa de protección contra el cólera (serogrupo O1) en
      - 93% de los pacientes de 18-45 años de edad que recibieron la vacuna

- 90% de los pacientes de 46-64 años de edad que recibieron la vacuna
  - seguridad de la vacuna Vaxchora en pacientes de 18-64 años de edad según 4 ensayos clínicos aleatorizados con 3 235 adultos que recibieron la vacuna vs. 562 que recibieron placebo
    - los eventos adversos observados en receptores de la vacuna fueron cansancio, dolor de cabeza, dolor abdominal, náuseas / vómitos, falta de apetito y diarreas
  - no se ha establecido la eficacia de la vacuna Vaxchora en residentes de zonas afectadas por el cólera
  - Referencia - [FDA Press Release 2016 Jun 10](#)
- vacunas orales de células inactivadas contra el cólera
  - 2 vacunas orales de células inactivadas contra el cólera están disponibles comercialmente para su uso por la Organización Mundial de la Salud, aunque no están disponibles en los Estados Unidos
    - vacuna Dukoral - 60%-85% de eficacia durante los 6 meses siguientes a la vacunación, pero la inmunidad disminuye a los 24-36 meses
    - vacuna Shanchol - 60%-70% de eficacia a los 24-36 meses
  - eficacia
    - **la vacuna de células enteras inactivadas contra el cólera reduce las tasas de infección (evidencia de nivel 1 – probablemente confiable–), pero es posible que la vacuna viva atenuada contra el cólera no reduzca las tasas de infección (evidencia de nivel 2 –nivel medio–)**
      - basado en una revisión de Cochrane
      - revisión sistemática de 7 ensayos aleatorizados en que se evaluaba la eficacia de la vacuna contra el cólera en la prevención del cólera o la prevención de la muerte por cólera
      - los datos del ensayo en que se evaluaba la vacuna viva atenuada contra el cólera eran incompletos
      - al comparar la vacuna de células enteras inactivadas con el placebo, la vacuna de células enteras inactivadas estuvo asociada con
        - menos casos de cólera en el primer año de seguimiento en un análisis de 4 ensayos con 249 935 personas
          - riesgo relativo (RR) 0,48 (IC 95%; 0,35-0,65)
          - NNT 812-3,518 asumiendo una tasa de infección de 0,2% en los controles

- menos casos de cólera en el segundo año de seguimiento en un análisis de 3 ensayos con 130 334 personas
    - RR 0,39 (IC 95%; 0,3-0,5)
    - NNT 477-667 asumiendo una tasa de infección de 0,3% en los controles
  - la eficacia protectora de la vacuna de células enteras inactivadas fue menor en niños < 5 años de edad (38%, IC 95%; 20%-53%) en comparación con personas > 5 años de edad (66%, IC 95%; 57%-73%)
  - la comparación vacuna viva atenuada vs. placebo en 1 ensayo con 67 508 pacientes no encontró ninguna diferencia significativa en
    - casos de cólera luego de una infección natural 1, 2 y 3 años después de la vacunación
    - cólera severo luego de una infección natural
    - mortalidad por todas las causas
  - Referencia - [Cochrane Database Syst Rev 2011 Mar 16;\(3\):CD008603](#)
- **es posible que 2 dosis de la vacuna bivalente inactivada de células enteras (Shanchol) reduzcan la tasa de cólera deshidratante severo en zonas endémicas (evidencia de nivel 2 –nivel medio–)**
  - basado en un ensayo aleatorizado por conglomerados con una alta tasa de abandono durante el seguimiento
  - 90 conglomerados geográficos de 268 896 personas fueron aleatorizados en Bangladesh a 1 de 3 estrategias de prevención del cólera
    - 2 dosis de vacuna bivalente inactivada de células enteras (Shanchol) administradas con una separación de  $\geq 14$  días
    - vacunación según se describe combinada con intervención dirigida a cambios de conducta, tales como instalación y promoción de puntos de lavado de las manos y suministro de un dispensador de cloro e instrucciones sobre la cloración del agua de beber en el hogar
    - ninguna intervención
  - los grupos fueron seguidos durante 2 años a partir de la vacunación, pero 58% de los participantes emigraron a otros sitios o fallecieron antes del final del seguimiento



- cobertura de inmunización de 65% en el grupo de vacunación sola y 66% en el grupo de vacunación combinada con cambios de conducta
- efectividad protectora general contra la el cólera deshidratante severo
  - 37% en el grupo de vacunación sola (IC 95%; cota inferior 18%;  $p = 0,002$  vs. ninguna intervención)
  - 45% en el grupo de vacunación combinada con cambios de conducta (IC 95%; cota inferior 24%;  $p = 0,001$  vs. ninguna intervención)
- no se reportó ningún evento adverso relacionado con la vacuna
- los eventos adversos más comunes fueron diarrea acuosa aguda, vómitos, dolor abdominal y fiebre
- Referencia - [Lancet 2015 Oct 3;386\(10001\):1362](#); se puede encontrar un editorial en [Lancet 2015 Oct 3;386\(10001\):1321](#)
- **2 dosis de la vacuna bivalente inactivada modificada (Shanchol) redujeron la incidencia de diarreas coléricas en una zona endémica del cólera (evidencia de nivel 1 –probablemente confiable–)**
  - basado en un ensayo aleatorizado
  - 3 933 residentes de Calcuta, India, fueron aleatorizados a vacuna bivalente (*Vibrio cholerae* O1 y O139) modificada de células enteras inactivadas contra el cólera vs. células de *Escherichia coli* K12 inactivadas mediante calor (placebo) en 2 dosis orales con 14 días de separación entre ellas para todos los residentes de > 1 año de edad excepto las embarazadas
  - se incluyeron 69 328 personas (población de intención de vacunar)
  - los pacientes fueron seguidos durante 5 años para comprobar la aparición del cólera, definida como visita al centro de tratamiento con diarreas no sanguinolentas, muestra de heces positiva para *V. cholerae* O1 o O139 y verificación en el hogar para confirmar la visita al centro de tratamiento
  - población de intención de vacunar
    - incidencia del cólera en 5 años por cada 1 000 personas-año
      - 2,2 con la vacuna contra el cólera
      - 6,3 con el placebo
    - la eficacia protectora acumulada de la vacuna en 5 años vs. placebo fue de 60% (IC 95%; 46%-71%,  $p < 0,0001$ )

- se observó una menor eficacia en niños < 5 años de edad en el momento de la vacunación
- Referencia - [Lancet Infect Dis 2013 Dec;13\(12\):1050](#); se puede encontrar una corrección en Lancet Infect Dis 2013 Dec;13(12):1011 y un editorial en [Lancet Infect Dis 2013 Dec;13\(12\):1000](#)
- **2 dosis de la vacuna oral de células enteras inactivadas con subunidad B contra el cólera (Dukoral) reducen la incidencia de diarrea colérica (evidencia de nivel 1 –probablemente confiable–)**
  - basado en un estudio de cohorte prospectivo
  - como parte de una campaña de vacunación masiva, 48 178 sujetos  $\geq 2$  años de edad fueron vacunados y luego seguidos para determinar la incidencia del cólera durante un brote en Zanzíbar
    - 49,6% recibieron 2 dosis de la vacuna de células enteras inactivadas con subunidad B contra el cólera
    - 7,8% recibieron 1 dosis de la vacuna
    - a 42,6% no se les administró la vacuna
  - cólera confirmado en 6 personas que recibieron 2 dosis de la vacuna, 3 que recibieron 1 dosis y 33 que no fueron vacunadas
  - incidencia de diarrea colérica por cada 1 000 personas
    - 0,25 con 2 dosis de la vacuna ( $p < 0,05$  vs. no vacunada)
    - 0,8 con 1 dosis de la vacuna (no significativo vs. no vacunada)
    - 1,61 sin administración de la vacuna
  - los barrios con las mayores tasas de vacunación (< 64%) mostraron tasas de cólera significativamente menores entre los residentes no vacunados que los barrios con las menores tasas de vacunación (< 43%)
  - ninguna diferencia significativa entre los grupos en cuanto a la incidencia de diarrea no colérica
  - Referencia - [Lancet Infect Dis 2012 Nov;12\(11\):837](#); se puede encontrar un editorial en [Lancet Infect Dis 2012 Nov;12\(11\):818](#)
- **una dosis única de la vacuna bivalente inactivada contra el cólera (Shanchol) parece ser efectiva a los 6 meses en personas de  $\geq 5$  años de edad, pero es posible que su efectividad sea menor en niños de 1-4 años (evidencia de nivel 2 –nivel medio–)**
  - basado en un ensayo aleatorizado con un alto nivel de pérdida durante el seguimiento

- 204 700 personas de  $\geq 1$  año de edad de Bangladesh fueron aleatorizadas a dosis única de vacuna oral de células inactivadas contra el cólera (Shanchol) vs. placebo y seguidas durante 6 meses
- 25% se perdieron en el seguimiento, 99% incluidas en el análisis
- ocurrieron 101 episodios de cólera, 37 de ellos asociados con deshidratación severa
- eficacia protectora ajustada de la vacuna
  - contra cualquier episodio de cólera
    - 40% (IC 95%; 11%-60%) global
    - 56% (IC 95%; 16%-77%) en personas  $\geq 15$  años de edad
    - 63% (IC 95%; 39% a 90%) en personas de 5-14 años de edad
    - 16% (IC 95%; 49% a 53%) en niños de 1-4 años de edad
  - contra episodios de cólera deshidratante severo
    - 63% (IC 95%; 24%-82%) global
    - 64% (IC 95%; 10%-86%) en personas  $\geq 15$  años de edad
    - 84% (IC 95%; 36% a 98%) en personas de 5-14 años de edad
    - 28% (IC 95%; 21% a 84%) en niños de 1-4 años de edad
    - ninguna diferencia significativa en eventos adversos
- Referencia - [N Engl J Med 2016 May 5;374\(18\):1723](#), comentario en [N Engl J Med 2016 Aug 18;375\(7\):e12](#)
- protección sostenida a los 2 años de seguimiento en personas de  $\geq 5$  años de edad, pero no en niños de 1-4 años
  - basado en el seguimiento de un ensayo aleatorizado
  - 99% fueron incluidas en un seguimiento de 2 años
  - ocurrieron 287 primeros episodios de cólera, entre ellos 138 episodios asociados con deshidratación severa
  - incidencia de episodios iniciales de cólera por 100 000 personas/días 0,22 en el grupo de vacuna vs. 0,36 en el grupo de placebo ( $p < 0,05$ )
  - eficacia protectora ajustada de la vacuna
    - contra cualquier episodio de cólera
      - 39% (IC 95%; 23%-52%) global

- 59% (IC 95%; 42%-71%) en personas  $\geq$  15 años de edad
  - 52% (IC 95%; 8% a 75%) en personas de 5-14 años de edad
  - -13% (IC 95%; -68% a +25%) en niños de 1-4 años de edad
  - contra episodios de cólera deshidratante severo
    - 50% (IC 95%; 29%-65%) global
    - 59% (IC 95%; 35%-74%) en personas  $\geq$  15 años de edad
    - 71% (IC 95%; 27%-88%) en personas de 5-14 años de edad
    - -44% (IC 95%; -220% a +35%) en niños de 1-4 años de edad
  - Referencia - [Lancet Infect Dis 2018 Jun;18\(6\):666](#)
- **es posible que la vacuna oral de células enteras inactivadas contra el V. cholerae (Shanchol) reduzca el riesgo de cólera en Guinea (evidencia de nivel 2 –nivel medio–)**
  - basado en un estudio de casos y controles
  - 40 pacientes con cólera (edad promedio 28 años, 65% masculinos) y 160 controles pareados fueron evaluados en Guinea para comprobar su inmunización anterior con la vacuna oral Shanchol durante un programa de inmunización masiva
  - todos los casos sospechosos de cólera (definida como diarrea aguda no sanguinolenta y acuosa con > 3 deposiciones líquidas en 24 horas) fueron confirmados mediante pruebas de diagnóstico rápido
  - vacunación completa (2 dosis de Shanchol) en 63% de los controles vs. 28% de los casos ( $p < 0,001$ )
  - eficacia media de la vacunación completa 86,6% (IC 95%; 56,7%-95,8%)
  - Referencia - [N Engl J Med 2014 May 29;370\(22\):2111](#)
- vacuna inyectada (ya no está disponible)
  - **las vacunas inyectadas contra el cólera parecen ser seguras y eficaces, pero ya no están disponibles (evidencia de nivel 2 –nivel medio–)**
    - basado en una revisión de Cochrane de ensayos con insuficiente información sobre el seguimiento de los pacientes

- revisión sistemática de 16 ensayos aleatorizados y cuasi-aleatorizados en que se evaluaron las vacunas inyectadas contra el cólera (subunidad inactiva o de células enteras inactivadas [KWC]) en > 1 000 000 adultos, niños y bebés
- vacuna significativamente asociada con
  - menor riesgo de cólera a los 12 meses y de muerte por cólera en comparación con el placebo (eficacia 48%, IC 95%; 35%-58%); significativa protección durante 2 años y durante 3 años con reactivación anual
  - aumento del riesgo de reacciones adversas sistémicas y locales, pero ninguna severa o con riesgo para la vida
- Referencia - [Cochrane Database Syst Rev 2010 Oct 06;\(10\):CD000974](#)

## **Directrices y recursos**

### **Directrices**

#### **Directrices internacionales**

- Organización Mundial de la Salud (OMS)
  - política y recomendaciones sobre prevención y control de brotes de cólera en [WHO 2008 Nov 25](#)
  - artículo sobre la posición de la OMS con respecto a las vacunas contra el cólera en [Wkly Epidemiol Rec 2010 Mar 26;85\(13\):117EBSCOhost Full Text PDF](#)
  - brote de cólera: evaluación de la respuesta al brote y perfeccionamiento de la preparación en [WHO 2004 PDF](#)
  - primeros pasos en el manejo de un brote de diarrea aguda en [WHO 2010 PDF](#)
  - enfermedades diarreicas agudas en emergencias complejas: pasos fundamentales en [WHO 2010 PDF](#)
- recomendaciones de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) sobre el manejo clínico del cólera en [PAHO 2010 Nov 4 PDF](#)
- directrices de Médecins Sans Frontières (MSF) sobre el cólera en [MSF 2004 Jul PDF](#)

#### **Directrices de los Estados Unidos**

- guía de práctica clínica de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) sobre diagnóstico y manejo de las diarreas infecciosas en [Clin Infect Dis 2017 Nov 29;65\(12\):e45](#)
- directrices de la Academia Americana de Pediatría (AAP) sobre el uso de fluoroquinolonas tópicas y sistémicas en [Pediatrics 2016 Nov;138\(5\):e20162706 full-text](#)

- manual de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) sobre enfermedades transmitidas por los alimentos, en [MMWR Recomm Rep 2004 Apr 16;53\(RR-4\):1EBSCOhost Full Text full-text](#)
- directrices del Consejo para el Perfeccionamiento de la Respuesta a Brotes de Enfermedades Transmitidas por los Alimentos (CIFOR) sobre la respuesta a brotes de enfermedades transmitidas por los alimentos en [CIFOR PDF](#)

### **Directrices de Australia y Nueva Zelanda**

- directrices de Queensland Health 2015 sobre el cólera en [Queensland Health 2015 Mar 30](#)

### **Revisiones**

- revisión en [Future Med Chem 2013 May;5\(7\):781](#)
- revisión en [Lancet 2004 Jan 17;363\(9404\):223EBSCOhost Full Text](#); comentario en [Lancet 2004 Mar 13;363\(9412\):897EBSCOhost Full Text](#)
- revisión sobre dos décadas de diagnósticos del cólera en [PLoS Negl Trop Dis 2012;6\(10\):e1845EBSCOhost Full Text full-text](#)
- revisión sobre distribución de vacunas orales contra el cólera después de su licenciamiento en [Bull World Health Organ 2014 Dec 1;92\(12\):881EBSCOhost Full Text full-text](#)
- revisión sobre vacunas orales inactivadas contra el cólera: antecedentes, elaboración y dificultades en su implementación en [Ther Adv Vaccines 2014 Sep;2\(5\):123 full-text](#)

### **Búsqueda en MEDLINE**

- para buscar en MEDLINE información sobre "cholera" (cólera) mediante búsqueda localizada (Clinical Queries –Consultas clínicas–), hacer clic en [therapy](#), [diagnosis](#) o [prognosis](#) (terapia, diagnóstico o pronóstico)

### **Información a los pacientes**

- folletos de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC)
  - información general sobre el cólera
  - signos y síntomas del cólera
  - 5 mensajes básicos sobre prevención del cólera
  - información para viajeros
- folleto de la Academia Americana de Pediatría
- folleto de KidsHealth
- folleto sobre inmunización contra el cólera publicado por Patient UK
- folleto de la Clínica Mayo

### **Códigos CIE**

#### **Códigos CIE-10**

- A00 cólera
  - A00.0 cólera por *Vibrio cholerae* O1, biovar cholerae
  - A00.1 cólera por *Vibrio cholerae* O1, biovar El Tor
  - A00.9 cólera, sin especificar
- Y58.2 vacuna contra el cólera
- Z11.0 exámenes especiales para el pesquisaje de enfermedades intestinales infecciosas
- Z20.0 contacto con enfermedades intestinales infecciosas o exposición a las mismas
- Z22.1 portador de otras enfermedades intestinales infecciosas
- Z23.0 necesidad de inmunización contra el cólera solamente
- Z27.0 necesidad de inmunización contra el cólera con vacuna tifoidea-paratifoidea (cólera y TAB)

## Referencias

### Referencias generales utilizadas

- 1. Harris JB, LaRocque RC, Qadri F, Ryan ET, Calderwood SB. Cholera. [Lancet. 2012 Jun 30;379\(9835\):2466-76 full-text](#)
- 2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Cholera - *Vibrio cholerae* infection. [CDC 2014 Nov 6](#)
- 3. International Centre for Diarrheal Disease Research, Bangladesh/Swiss Tropical Institute (ICDDR,B/STI). Cholera Outbreak Training and Shigellosis (COTS). [COTS PDF](#)