

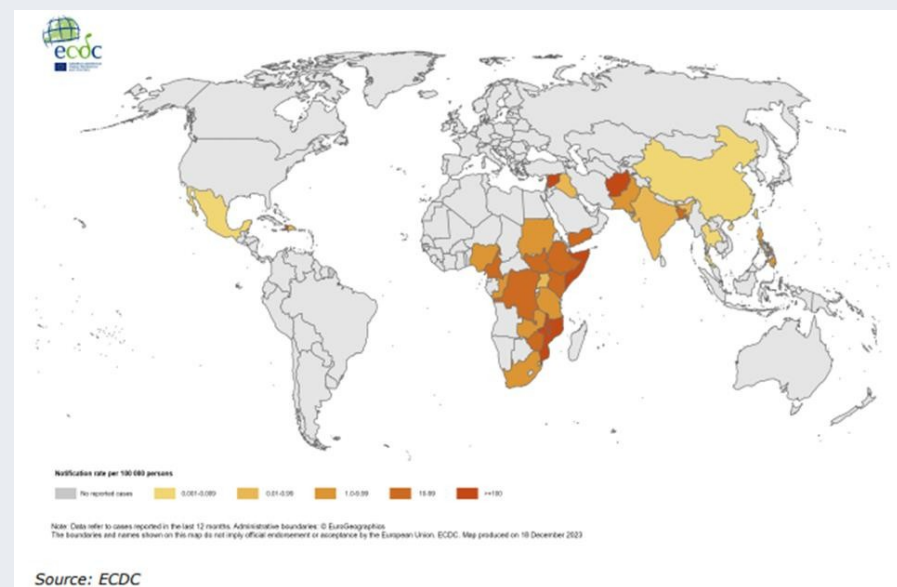
# VACUNA FRENTE AL CÓLERA



(1)

GRUPO DE VACUNAS DE VIAJEROS DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE VACUNOLOGÍA (AEV-VV)

Organiza:



(2)

# Vacuna frente al cólera

---

Grupo de Trabajo Vacunas del Viajero de la Asociación Española de Vacunología: Rosa López Gigosos, Natividad Tolosa Martínez, Guillermo Mena Pinilla, Magda García Rodríguez, Mercedes Melero García, Juan Barriga García, Cristina Hernán García, Esther Redondo Marguello, Blanca O'Donnell Cortés, Inmaculada García Jabalera, Pilar Arrazola Martínez, Mar Faraco Oñorbe, Hilary Piedrahita Valdés, Elsa Morales Cuello, Raisa Margaritta Morales Martínez, Karen Lorena Colmenares Andrade, Mariola Espejo y Francisco Javier Rodríguez Jiménez.

Referencia para citar este artículo: Faraco M, García I, Arrazola P, Rodríguez FJ, Tolosa N y Grupo de Trabajo Vacunas del Viajero de la Asociación Española de Vacunología. Vacuna frente al cólera. [Internet]. Mayo 2025 [Consultado dd/mmm/aaaa]. Disponible en: <https://vacunas.org/vacunas-para-el-viajero/>

# Breve síntesis sobre la infección por *Vibrio Cholerae*(1)

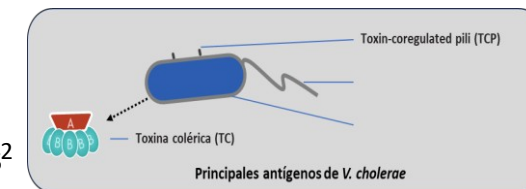
Los investigadores calculan que cada año hay en el mundo entre 1,3 y 4 millones de casos de cólera, y entre 21.000 y 143.000 defunciones por esta causa. (1)

## Agente causal:

*V. cholerae* es un bacilo Gram-negativo no invasivo. Los serogrupos toxigénicos O1 and O139 producen toxina colérica y pueden causar la enfermedad<sup>2,3</sup>

## Transmisión:

- El *V. cholerae* toxigénico se restringe al ser humano<sup>4</sup>
- La transmisión es del tipo fecal-oral (agua y alimentos)<sup>4</sup>. Se requiere un inóculo de entre  $10^5$ - $10^8$  microorganismos<sup>2</sup>
- *V. Cholerae* coloniza el intestino delgado y su periodo de incubación es habitualmente de entre 12 horas a 5 días<sup>2</sup>
- La enfermedad es debida al efecto de la toxina colérica (TC) en el epitelio intestinal<sup>5</sup>



## Cuadro clínico<sup>(5,6)</sup>

- Diarrea acuosa de inicio rápido (semeja agua de arroz, con una pérdida de líquidos de hasta 1 litro por hora)
  - No huele, no duele, no se acompaña de fiebre
- Deshidratación y pérdida electrolítica (en casos extremos → shock hipovolémico)
- Vómitos
- Dolor abdominal
- Calambres musculares

- Se estima que el 20% de los casos desarrollan síntomas de cólera moderado o grave (cholera gravis), que puede conducir a la muerte.<sup>(7,8)</sup>

# Breve síntesis sobre la infección por *Vibrio Cholerae* (2)

## Diagnóstico:

El diagnóstico rápido del *V. cholerae* es clave en la prevención de brotes de cólera y la mortalidad asociada



### Métodos de Cultivo

- El *V. cholerae* no se detecta de rutina en cultivo fecal, por tanto se debe de solicitar test específico para *V. cholerae*.<sup>2</sup>
- El medio de cultivo TCBS agar es el gold standard para el aislamiento e identificación de serogrupos O1 y O139 de *V. cholerae* a partir de muestras de heces, pero no se incluye en el cultivo rutinario de heces. <sup>2-4, 6</sup>



### Medio de Transporte

- Se recomienda emplear medio de Cary Blair. <sup>4, 6</sup>. Su consistencia semisólida le hace fácil de transportar, y puede ser almacenado a temperatura ambiente hasta 1 año. <sup>5, 6</sup> Cary Blair es el medio de transporte de elección debido a su alto pH (8,4). <sup>5, 6</sup>

## Tratamiento Recomendado → Terapia de Hidratación:<sup>7,8</sup>

- La reposición hidroelectrolítica es el tratamiento fundamental de la enfermedad.
- Iniciar la rehidratación oral tan pronto como sea posible (fluidoterapia i.v. en casos de cólera grave).

## Tratamiento adyuvante → Antibióticos <sup>7,9</sup>

- Solo recomendado en casos graves.
- Es una enfermedad mediada por toxina; los antibióticos pueden acortar la duración, pero no curan los síntomas

La tasa de mortalidad de los casos de **cólera gravis** no tratados asciende hasta el 50%, Sin embargo con un tratamiento rápido y apropiado, la tasa de mortalidad puede mantenerse por debajo del 1% <sup>7,8</sup>

TCBS=tiosulfato-citrato-sales biliares-glucosa.

1. Alam M, et al. J Clin Microbiol. 2010;48(11):3918-3922. 2. American Association for Clinical Chemistry. Stool culture: the test. <https://labtestsonline.org/understanding/analytes/stool-culture/tab/test/>. Accessed October 18, 2016. 3. Centers for Disease Control and Prevention. Cholera – *Vibrio cholerae* infection: diagnosis and detection. <http://www.cdc.gov/cholera/diagnosis.html>. Page last reviewed July 20, 2018. 4. Keddy KH, et al. J Infect Dis. 2013;208(suppl 1):S23-S31. 5. Centers for Disease Control and Prevention. Laboratory methods for the diagnosis of epidemic dysentery and cholera. <http://www.cdc.gov/cholera/pdf/Laboratory-Methods-for-the-Diagnosis-of-Epidemic-Dysentery-and-Cholera.pdf>. 6. Clemens JD, et al. Lancet. 2017;390(10101):1539-1549. 7. Nelson EJ, et al. Nat Rev Microbiol. 2009;7(10):693-702. 8. World Health Organization. Cholera fact sheet. Updated January 17, 2019. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cholera>. Accessed June 12, 2019. 9. Loharikar A, et al. Epidemiol Infect. 2015;143(4):695-703.

# Breve síntesis sobre la infección por *Vibrio Cholerae* (3)

## Riesgo de Exposición<sup>1</sup>



Personas que visitan amigos y familiares (VFRs).



Trabajadores sanitarios y cooperantes que se desplazan a áreas endémicas en situación de emergencia/brotos.



Viajar o vivir en un área afectada de cólera por un largo periodo de tiempo.

## Riesgo de Cuadros Graves<sup>1</sup>



Personas con baja acidez gástrica.



Personas con grupo sanguíneo O.



Personas sin acceso inmediato a servicios médicos.



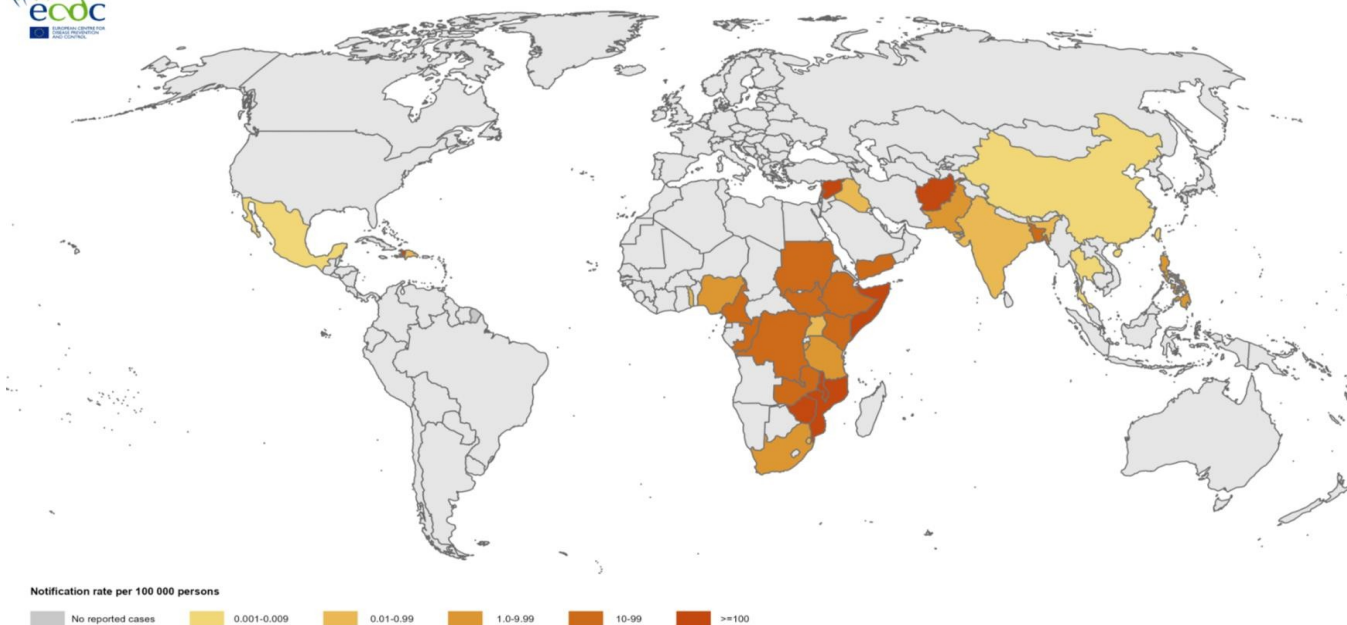
Personas con enfermedades crónicas (cardíacas, renales...).

## Evaluación del riesgo en viajeros: <sup>2</sup>

- Se han seguido comunicando casos en el **continente africano** y en el **sureste asiático**.
- Se han registrado brotes de cólera en zonas del **Oriente Medio** y en **dos países de las Américas (Brasil, Haití)**.
- A pesar del número de brotes de cólera comunicados mundialmente, se siguen diagnosticando **pocos casos anualmente en viajeros de regreso a EU/EEA**.
- El **riesgo de cólera en viajeros que visitan brotes activos es bajo**, aunque son **posibles infecciones esporádicas**.
- El **riesgo de transmisión posterior de *Vibrio cholerae* en la EU/EEA es muy bajo**.
- Todos los **casos comunicados en Europa** tenían una **historia previa de viaje a áreas con cólera**.
- Debe de **considerarse la vacunación** en los **viajeros de alto riesgo**, tales como los **trabajadores humanitarios y de catástrofes**, que se considera que estarán **directamente expuestos**.
- Aún cuando la vacunación no está recomendada de manera general a otro tipo de viajeros, **aquellos que viajan a áreas endémicas deberían solicitar consejo en un Centro de Vacunación Internacional**.

# Breve síntesis sobre la infección por *Vibrio Cholerae* (4)

## Distribución geográfica de casos de cólera mundiales (Abril 2023 a Marzo 2024)<sup>1</sup>



Note: Data refer to cases reported in the last 12 months. Administrative boundaries: © EuroGeographics  
The boundaries and names shown on this map do not imply official endorsement or acceptance by the European Union. ECDC. Map produced on 30 April 2024

### Entre Enero 2023 y Marzo 2024:

- **39 países** han comunicado **824.479** casos con **5.900** fallecimientos<sup>2</sup>

### Entre Abril de 2023 y Marzo de 2024:

- Cinco países han comunicado la mayoría de **casos**: Afghanistan, Etiopía, RD Congo, Zimbabwe y Mozambique
- Los países que han comunicado mayor número de **fallecimientos**: Zimbabwe, RD Congo, Zambia, Etiopia y Somalia
- Los países que han comunicado **casos nuevos** durante este periodo fueron: Afghanistan, Burundi, Comoros, RD Congo, Etiopia, India, Kenya, Malawi, Mozambique, Nigeria, Pakistan, Somalia, Tailandia, Uganda, UR Tanzania, Zambia y Zimbabwe

# Medidas preventivas frente al cólera

## Los viajeros deben de buscar asesoramiento (Centros de Vacunación Internacional) antes de su viaje.<sup>(1)</sup>

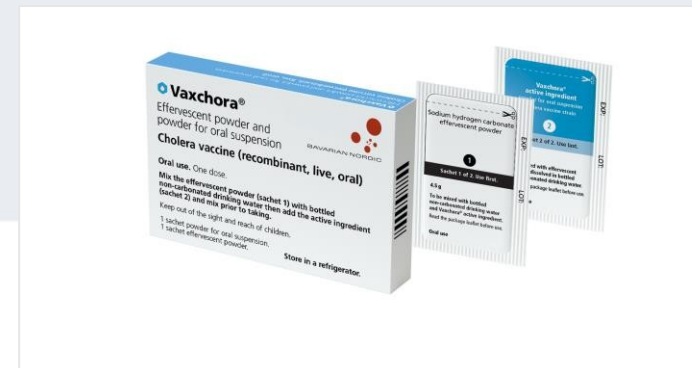
- ✓ Se les debe de informar acerca de las medidas preventivas tanto sanitarias como higiénicas, incluyendo:
  - Recordar el aforismo “Cuécelo, cocínalo, pélalo o si no, olvídaló”.
  - Beber agua embotellada o agua tratada con cloro.
  - Comer los alimentos inmediatamente después de ser cocinados (aún humeantes).
  - Evitar el consumo de marisco crudo.
  - Lavado cuidadoso de fruta y vegetales con agua embotellada o clorada, antes de su consumo.
  - Higiene de manos (agua y jabón, solución hidroalcohólica).

## **Vacunas disponibles actualmente en Europa:**

- **Vaxchora® (Bavarian Nordic):** Vacuna Viva Atenuada de administración oral.
- **Dukoral® (Valneva):** Vacuna Inactivada de administración oral.



# Vaxchora® (Bavarian Nordic).- (1)



## Tipo de Vacuna y mecanismo de acción <sup>(1)</sup>

- Vacuna Viva Atenuada Oral, recombinante.
- Vaxchora® contiene bacterias del cólera vivas atenuadas (cepa CVD 103-HgR Inaba clásico del serogrupo O1 de *V. cholerae*, diseñada para expresar la subunidad B de la toxina colérica, pero no la subunidad A enzimáticamente activa <sup>(2)</sup>) que se replican en el tracto gastrointestinal del receptor e inducen respuesta de anticuerpos vibriocidas séricos y de linfocitos B de memoria.

## Formulación y composición <sup>(1)</sup>

- Polvo efervescente y Polvo para suspensión oral
- Cada dosis de la vacuna contiene de  $4 \times 10^8$  a  $2 \times 10^9$  células viables de la cepa CVD 103-HgR de *V. cholerae* viva y atenuada (Producida mediante tecnología de ADN recombinante, este medicamento contiene organismos modificados genéticamente (OGM)).
- Excipiente(s) con efectos conocidos: cada dosis de la vacuna contiene lactosa, sacarosa y 863 miligramos de sodio

## Indicaciones <sup>(1)</sup>

- Vaxchora® está indicado para la inmunización activa contra la enfermedad causada por el serogrupo O1 de *Vibrio cholerae* en adultos y niños a partir de 2 años.

## Vaxchora® (Bavarian Nordic).- (2)

### Posología (Adultos y Niños a partir de 2 años)<sup>(1)</sup>

- Se debe administrar una sola dosis por vía oral al menos 10 días antes de la posible exposición al serogrupo O1 de *V. cholerae*.
- No se dispone de datos de seguridad y eficacia de Vaxchora® en niños menores de 2 años.
- *Revacunación*: No se dispone de datos sobre el intervalo de revacunación.

### Via de Administración: Oral <sup>(1)</sup>

### Forma de Administración <sup>(1)</sup>

- El sobre del principio activo y del tampón se retiran de la nevera como máximo hasta 12 horas (y hasta 25°C) antes de la reconstitución.
- Es importante mezclar los sobres en el orden descrito. (véase a continuación)
- Si se desea se puede añadir sacarosa o Stevia como endulzantes en la suspensión. No se deben de agregar otros endulzantes pues se puede disminuir la efectividad de la vacuna.
- La dosis debe de administrarse en un plazo de 15 minutos tras la reconstitución.  
    **→Nota:** *Si los sobres se reconstituyen en el orden incorrecto, la vacuna deberá desecharse*
- Se debe evitar comer y beber al menos 60 minutos antes y después a la ingestión de Vaxchora® .
- El consumo de menos de la mitad de la dosis puede causar una reducción en la protección. En este caso, se podría considerar repetir una dosis total de Vaxchora en un plazo de 72 horas.

# Vaxchora® (Bavarian Nordic).- (3)

## Reconstitución<sup>1</sup>

- 1 Localizar los 2 sobres: el del tampón (1) y el del principio activo (2)



- 2 Verter 100 mL de agua embotellada con o sin gas (<25°C) en un vaso limpio desechable.



- 3 Emplear una tijera para cortar el sobre (1) con el tampón.



- 4 Vaciar el contenido del sobre 1 en el vaso.



- 5 Usando un agitador desechable, remover hasta que el tampón se disuelva completamente.. **En el caso de su administración a niños menores de 6 años, eliminar la mitad de la solución tampón.**



- 6 Emplear una tijera para cortar el sobre (2) con el principio activo



- 7 Vaciar el sobre con el principio activo en el vaso con la solución tampón.



- 8 Agitar durante al menos 30 segundos hasta que el principio activo se disperse y forme una suspensión ligeramente turbia que puede contener algunas partículas blanquecinas.



## Administración<sup>1</sup>

(Durante los siguientes 15 minutos tras la reconstitución)



Se debe de consumir el contenido completo del vaso. Para inactivar los restos de vacuna y limpiar los dispositivos utilizados se usará alcohol isopropílico al 70% o lejía.<sup>2</sup>

# Vaxchora® (Bavarian Nordic).- (4)

## • Eficacia en la exposición al cólera<sup>1,2</sup>:

- **Estudio de exposición (provocación) con placebo (EEUU)** (Eficacia de *CVD 103-HgR* frente a la diarrea de moderada a grave por *V. cholerae*, N=197 Voluntarios, 18-46 años, receptores de vacuna o placebo se expusieron a *V. Cholerae O1* El Tor vivos 10 días tras la vacunación (N=68) o tras 3 meses desde la vacunación (N=66))
  - **90,3%** (95% CI 62,7-100) de protección en el grupo de los expuestos al día 10 (78,4% en portadores de grupos sanguíneo 0, N=19)
  - **79,5%** (95% CI 49,9-100) de protección en el grupo de los expuestos al mes 3 (82,5% en portadores de grupos sanguíneo 0, N=20)

## • Inmunogenicidad:

Estudio	Edad (años)	Nº Sujetos Activo (Placebo)	Resultados
Fase 3, Exposición <sup>1,2</sup>	18 to 45	197 (95)	SVA 90,4 (82,4 %, 95,5 %)* SVA 79.8%
Fase 3, Estudio amplio (Consistencia de lotes) <sup>1,3</sup>	18 to 45	3146 (2795)	SVA: 93.5% (92,5 %, 94,4 %)*
Fase 3, Adultos Mayores <sup>1,4</sup>	46 to 64	398 (299)	SVA 90.4% (86,4 %, 93,5 %)* No-inferior a SVA de adultos jóvenes

SVA: Seroconversión, definida como el porcentaje de sujetos que alcanzaron un aumento de al menos cuatro veces en el título de anticuerpos vibriocidas 10 días después de la vacunación en comparación con el valor inicial. \*IC del 95 %

## • Inmunogenicidad frente a otros biotipos y serotipos:<sup>1,4</sup>

Cepa <i>V. Cholerae</i>	SVA Adultos Jóvenes	SVA Adultos Mayores
Inaba clásico	90,3 % [82,4 %, 95,5 %]	90,4 % [86,4 %, 93,5 %]
El Tor Inaba	91,4 % [83,8 %, 96,2 %]	91,0 % [87,1 %, 94,1 %]
Ogawa clásico	87,1 % [78,5 %, 93,2 %]	73,2 % [67,7 %, 78,2 %]
El Tor Ogawa	89,2 % [81,1 %, 94,7 %]	71,4 % [65,8 %, 76,5 %]

# Vaxchora® (Bavarian Nordic).- (5)

- **Inmunogenicidad en niños<sup>1</sup>**

Estudio	Seroconversión (SVA) % [IC del 98,3 %]	Resultados (No-inferioridad) frente a SVA adultos 18 a 45% [IC del 96,7 %]
Estudio Pediátrico (2-18), N=466	98,5 % [96,2 %, 99,4 %]	5,0 % [2,8%, 6,4 %]

SVA: Seroconversión, definida como el porcentaje de sujetos que alcanzaron un aumento de al menos cuatro veces en el título de anticuerpos vibriocidas 10 días después de la vacunación en comparación con el valor inicial.

- **Seroconversión a largo plazo<sup>1</sup>**

Estudio pediátrico (subpoblacion de 12 a 18 años) (Días tras la vacunación)	VAXCHORA® % de Seroconversión (SVA) [95% CI]
10	100,00 % [94,9 %, 100,00 %]
28	100,00 % [94,9 %, 100,00 %]
90	88,9 % [79,6 %, 94,3 %]
180	83,1 % [72,7 %, 90,1 %]
364	68,6 % [57,0 %, 78,2 %]
546	73,1 % [61,5 %, 82,3 %]
729	64,5 % [52,1 %, 75,3 %]

➤ La tasa de seroconversión osciló desde el 100 % a los 28 días posteriores a la vacunación hasta 64,5 % a los 729 días posteriores a la vacunación.

# Vaxchora® (Bavarian Nordic).- (6)

## Contraindicaciones<sup>1</sup>

- Hipersensibilidad al (a los) principio(s) activo(s) o a alguno de los excipientes.
- Reacción alérgica a una ingestión anterior de Vaxchora®.
- Personas con inmunodeficiencia congénita o que reciban medicamentos o tratamientos inmunosupresores.



## Factores que afectan a la protección<sup>1</sup>

- Vaxchora® confiere protección específica frente al serogrupo O1 de *Vibrio cholerae*. La inmunización no protege contra el serogrupo O139 de *V. cholerae* u otras especies de *Vibrio*.
- Vaxchora® no proporciona una protección del 100%. Las personas vacunadas deben seguir los consejos de higiene y tomar precauciones con los alimentos y el agua consumidos en zonas afectadas por el cólera.
- No se dispone de datos de eficacia y protección en personas que vivan en zonas afectadas por el cólera o de personas con inmunidad preexistente contra el cólera.

## Riesgos potenciales de transmisión a contactos<sup>1</sup>

- La eliminación de Vaxchora® en heces se estudió durante 7 días después de la vacunación y se observó su presencia en el 11,3 % de los receptores de la vacuna. Se desconoce la duración de la eliminación en heces de la cepa de la vacuna (*cepa CVD 103-HgR Inaba clásico del serogrupo O1 de V. cholerae, diseñada para expresar la subunidad B de la toxina colérica, pero no la subunidad A enzimáticamente activa*<sup>2</sup>). Existe la posibilidad de transmisión de la cepa de la vacuna a personas cercanas no vacunadas (por ejemplo, personas que viven en el mismo hogar). Para evitar la contaminación se deberán de lavar bien las manos después de ir al baño y antes de preparar alimentos durante al menos 14 días después de tomar Vaxchora®<sup>3</sup>



## Interacciones medicamentosas<sup>1</sup>

- **Antimaláricos:**
  - Los datos obtenidos del estudio de una vacuna anterior basada en CVD 103-HgR indican que las respuestas inmunitarias a Vaxchora® y la protección contra el cólera podrían verse disminuidas cuando Vaxchora® se administra junto con cloroquina. Se deberá de administrar Vaxchora® como mínimo 10 días antes de empezar la profilaxis antipalúdica con cloroquina.
  - No se dispone de datos relativos al uso concomitante de Vaxchora® con otros antipalúdicos.
- **Antibióticos:**
  - Se debe evitar la administración concomitante de Vaxchora® con antibióticos sistémicos activos contra *V. cholerae*, puesto que estos fármacos pueden evitar que se alcance un grado de replicación suficiente para inducir una respuesta inmunoprotectora.
  - Vaxchora® no debe administrarse a pacientes que hayan recibido antibióticos orales o parenterales los 14 días antes de la vacunación.
  - Se deben evitar la administración de antibióticos orales o parenterales durante 10 días después de la vacunación con Vaxchora®.
- **Vacunas:**
  - Debe haber un intervalo de 2 horas entre la administración de Vaxchora® y la vacuna antitifoidea Ty21a (cápsulas gastroresistentes, Vivotif®), puesto que la solución tampón administrada con Vaxchora® puede afectar al tránsito de las cápsulas a través del tracto gastrointestinal.<sup>2</sup>

# Vaxchora® (Bavarian Nordic).- (8)



## Embarazo<sup>1</sup>

- Existen datos limitados del uso de Vaxchora® en mujeres embarazadas.
- Los estudios en animales no son suficientes para determinar la toxicidad reproductiva. Vaxchora® solo debe usarse durante el embarazo si las ventajas previstas para la madre superan los posibles riesgos, incluidos los riesgos para el feto.



## Fertilidad<sup>1</sup>

- No se dispone de datos en humanos o animales respecto al efecto de Vaxchora® en la fertilidad.



## Lactancia<sup>1</sup>

- Se desconoce si Vaxchora® se excreta en la leche materna. No se puede excluir un riesgo al lactante.
- Aun cuando parece presentar un riesgo bajo.<sup>2</sup>
- La decisión de suspender la lactancia o abstenerse de usar Vaxchora® se tomará tras sopesar los beneficios de la lactancia para el bebé y los beneficios de Vaxchora® para la madre.



## Personas HIV<sup>(1)</sup>

- Aun cuando no se dispone de datos, la protección que proporciona Vaxchora® podría verse reducida en personas infectadas por el VIH (no se ha incluido a pacientes VIH en los estudios clínicos de Vaxchora®).
- Aunque limitados, los datos obtenidos con una formulación anterior de CVD 103-HgR sugiere una ausencia de asociación entre la vacuna y eventos adversos serios o sistémicos, y una inmunogenicidad reducida en adultos HIV-positivos frente a los HIV-negativos<sup>3</sup>

**En estos casos se valorará siempre la relación riesgo/beneficio a la hora de su prescripción/administración.**

## Seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes notificadas después de la administración de Vaxchora® son:

Adultos (18-65 años)	Población Pediátrica (2-18 años)
Cansancio (30,2%)	Cansancio (35,7%)
Cefalea (28,3%)	Dolor abdominal (27,8%)
Dolor abdominal (18,4%)	Disminución del apetito (21,4%)
Náuseas o vómitos (17,7%)	Vómitos (3,8%)
Falta de apetito (15,7%)	Fiebre (2,4%)

# Vaxchora® (Bavarian Nordic).- (10)

## Presentación<sup>1</sup>

- Caja de cartón contiene un sobre con un principio activo y un sobre con el tampón.
- Tamaño del envase: 1 juego de 2 sobres.
  - El sobre del principio activo contiene 2 g de polvo para suspensión oral.
  - El sobre del tampón contiene 4,5 g de polvo efervescente.

## Periodo de validez<sup>1</sup>

- 18 meses (la fecha de caducidad figura en su embalaje exterior, Vaxchora® es estable hasta 12 horas a 25°C.)

## Conservación<sup>1</sup>

- Guardar en la nevera (2°C – 8°C). Conservar en el embalaje original.
- No exponer a temperaturas superiores a 25°C.

## Eliminación<sup>1</sup>

- Este medicamento contiene organismos modificados genéticamente. Para inactivar los restos de vacuna y limpiar los dispositivos utilizados se usará alcohol isopropílico al 70% o lejía.<sup>2</sup>

# Dukoral® (Valneva).- (1)

Autorizado y Comercializado en España, pero con problemas de suministro<sup>2</sup>



## Tipo de Vacuna y mecanismo de acción<sup>(1)</sup>

- Dukoral® suspensión y polvo efervescente para suspensión oral
- Vacuna para el cólera (inactivada, oral).
- La vacuna contiene bacterias enteras muertas *V. cholerae* y la subunidad B no tóxica de la toxina colérica recombinante (TCB). La vacuna actúa induciendo la formación de anticuerpos tanto frente a componentes bacterianos como frente a la TCB (la toxina termolábil (LC) del *E. coli* enterotoxigénico (ECET) es estructural, funcional e inmunológicamente similar a la TCB. Estas dos toxinas presentan reactividad inmunológica cruzada).

## Formulación y composición<sup>(1)</sup>

- Cada dosis de suspensión de vacuna (3 ml) contiene un total de  $1,25 \times 10^{11}$  bacterias de las siguientes cepas:
  - *Vibrio cholerae* O1 Inaba, biotipo clásico (inactivado por calor):  $31,25 \times 10^9$  bacterias
  - *Vibrio cholerae* O1 Inaba, biotipo El Tor (inactivado con formalina):  $31,25 \times 10^9$  bacterias
  - *Vibrio cholerae* O1 Ogawa, biotipo clásico (inactivado por calor):  $31,25 \times 10^9$  bacterias
  - *Vibrio cholerae* O1 Ogawa, biotipo clásico (inactivado con formalina):  $31,25 \times 10^9$  bacterias
  - Subunidad B de la toxina del cólera recombinante (TCBr): 1 mg (producida por *V. cholerae* O1 Inaba, biotipo clásico, cepa 213).
- Excipientes con efecto conocido:
  - Dihidrogenofosfato de sodio dihidrato 2,0 mg, Hidrógeno fosfato disódico dihidrato 9,4 mg, Cloruro de sodio 26 mg, Bicarbonato de sodio 3.600 mg, carbonato de sodio anhidro 400 mg, Sacarina sódica 30 mg y Citrato de sodio 6 mg.
  - Una dosis contiene aproximadamente 1,1 g de sodio.

## Indicaciones<sup>(1)</sup>

- Dukoral® está indicado para la inmunización activa frente a la enfermedad causada por el *Vibrio cholerae*, serogrupo O1, en adultos y niños a partir de los 2 años de edad que vayan a visitar áreas endémicas o epidémicas.

# Dukoral® (Valneva).- (2)

Autorizado y Comercializado en España, pero con problemas de suministro<sup>2</sup>

## Posología (Adultos y Niños a partir de 2 años)<sup>(1)</sup>

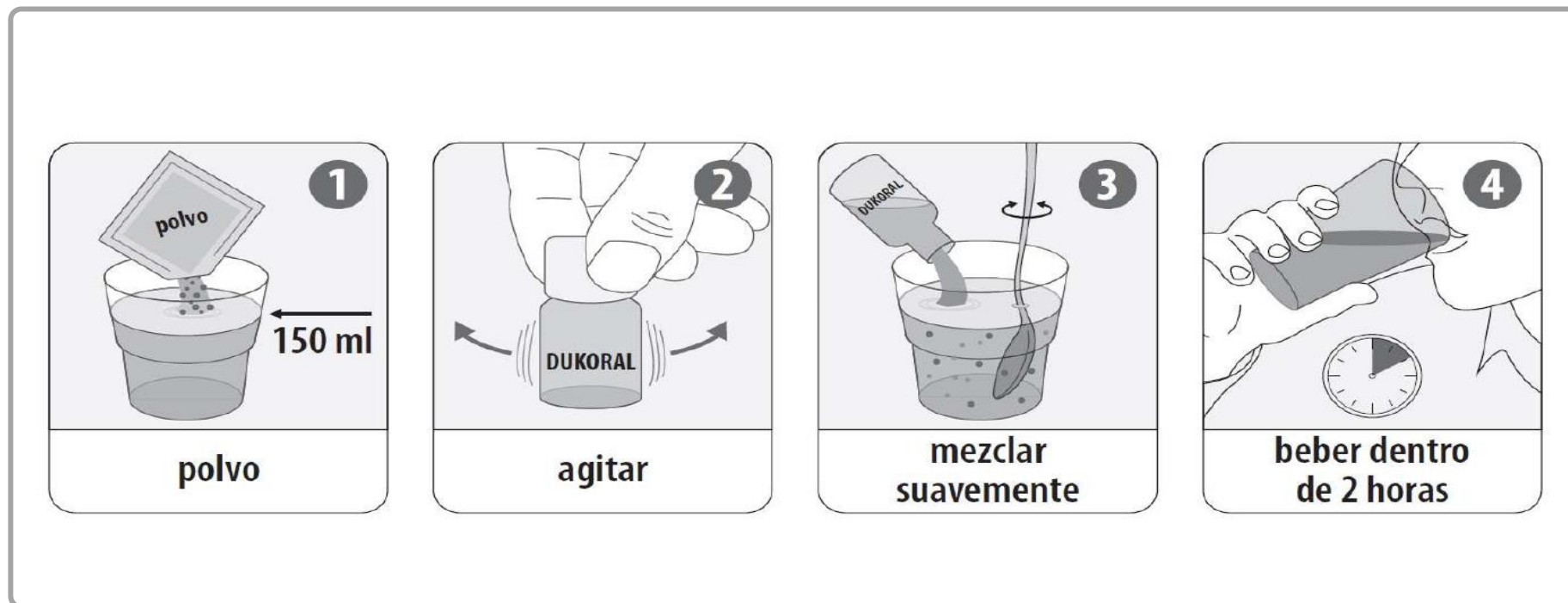
- Programa de primovacunación:
  - Mayores de 6 años: **2 dosis**
  - Niños de 2 a 6 años: **3 dosis.**
  - Pacientes de edad avanzada: Los datos disponibles sobre la eficacia protectora de la vacuna en personas mayores de 65 años son muy limitados
- Las dosis se deben administrar separadas por intervalos de al menos una semana. Si han transcurrido más de seis semanas entre dos dosis, se debe reiniciar el ciclo primario de inmunización. La inmunización debe haberse realizado por completo al menos una semana antes de la exposición potencial al *V. cholerae* O1.
- Dosis de recuerdo:
  - Mayores de 6 años: **1 dosis** dentro de **los 2 años siguientes** a la vacunación primaria
  - Niños de 2 a 6 años: **1 dosis** dentro de los **6 meses siguientes** a la vacunación primaria
- No se dispone de datos de eficacia de la administración repetida de dosis de recuerdo. En caso de que hayan transcurrido más de dos años desde la última vacunación (más de seis meses para los niños entre 2 años y menores de 6 años), se deberá repetir el ciclo de vacunación primaria

**Via de Administración:** Oral <sup>(1)</sup>

### Forma de Administración <sup>(1)</sup>

- Antes de la ingestión, deberá mezclarse la suspensión (vial) con la solución tamponadora (bicarbonato sódico).
  - El bicarbonato sódico se presenta en forma de polvo efervescente, que debe disolverse en un vaso de agua fría (aprox. 150 ml). Se puede utilizar agua clorada. (**Niños de 2 años a menores de 6 años de edad: la mitad de la solución tamponadora** se desecha y la parte que queda (aprox. 75 ml) se mezcla con el contenido íntegro del vial).
  - La suspensión debe mezclarse entonces con la solución tamponadora e ingerirse en un plazo máximo de dos horas.
- Debe **evitarse la ingesta de alimentos y bebidas u otros medicamentos al menos una hora antes y una hora después** de la administración de la vacuna.

## Dukoral® (Valneva).- (3)



1. Para preparar la solución tamponadora, disolver el polvo efervescente en un vaso de agua fría (aprox. 150 ml) removiendo suavemente. No utilizar ningún otro líquido. (Para niños de 2 a menores de 6 años: desechar la mitad de la solución tamponadora).
2. Agitar el vial de suspensión Dukoral® (1 vial = 1 dosis).
3. Verter el contenido del vial de suspensión Dukoral® en el vaso de solución tamponadora (ver 1). Mezclar removiendo suavemente.
4. Beber toda la mezcla dentro de las 2 horas posteriores. Evite la ingesta de alimentos y bebidas desde al menos una hora antes hasta una hora después de beber la mezcla

- **Eficacia frente al cólera<sup>1</sup>(1):**

- La eficacia frente al cólera se evaluó en tres ensayos clínicos aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo, realizados en Bangladesh (región endémica) y en Perú (región no endémica).
- Bangladesh: **población general, 85%** (IC del 95%: 56, 95) durante los **seis meses iniciales** de seguimiento. La duración de la protección conferida por la vacuna variaba según la edad, con una **duración de seis meses en niños y de dos años en adultos**.

Eficacia protectora, % (IC del 95%)		
	Adultos y niños > 6 años	Niños de 2-6 años
6 meses	<b>76</b> (30, 92)	<b>100</b>
1 <sup>er</sup> año	<b>76</b> (60, 85)	<b>44</b> (10, 65)
2 <sup>o</sup> año	<b>60</b> (36, 76)	<b>33</b> (-23, 64)

- Perú (**reclutas del ejército**), dos dosis, corto plazo: **85%** (IC del 95%: 36, 97).
- Perú (**población general**):
  - ✓ **No se logró mostrar eficacia** protectora alguna frente al cólera **durante el primer año**.
  - ✓ **Tras una dosis de recuerdo** al cabo de 10-12 meses de la inmunización primaria, la eficacia protectora durante el segundo año fue del **60,5%** (IC del 95%: 28,79).

- **Efectividad frente al cólera<sup>1(2)</sup>:**

- Campaña Vacunación Mozambique (casos y controles), **2 dosis: 84%** (IC del 95%: 43, 95, análisis según protocolo; p=0,005) durante los **cinco meses iniciales** de seguimiento.
- Campaña Vacunación Zanzíbar (cohorte longitudinal), **2 dosis: 79%** (IC del 95%, 47, 92) durante un período de seguimiento de **15 meses**. Se demostró protección indirecta (de rebaño) significativa.
- No se ha estudiado la eficacia protectora de Dukoral® frente al cólera tras la administración de dosis de recuerdo repetidas.

- **Inmunogenicidad<sup>1</sup>**

- No se han identificado correlaciones inmunológicas de protección frente al cólera tras la vacunación oral.
- La relación entre la protección y las respuestas de anticuerpos séricos, incluyendo la respuesta de anticuerpos vibriocidas, es escasa. Es probable que los anticuerpos secretorios de tipo IgA producidos localmente en el intestino sean los que medien la inmunidad protectora.
- La vacuna indujo respuestas de IgA frente a la toxina a nivel intestinal en el 70-100% de los individuos vacunados. Se observaron anticuerpos séricos vibriocidas frente a los componentes bacterianos en el 35-55% de los sujetos vacunados y anticuerpos frente a la toxina en el 78-87% de dichos individuos.
- Una dosis de recuerdo provocó una respuesta anamnésica indicativa de la presencia de memoria inmunitaria. La duración de la memoria inmunológica se estimó en al menos dos años en los adultos

## Dukoral® (Valneva).- (6)



### Contraindicaciones<sup>1</sup>

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de sus excipientes o al formaldehído.
- Se debe posponer la administración de Dukoral® en personas con enfermedad gastrointestinal aguda o con enfermedad febril aguda.

### Factores que afectan a la protección<sup>1</sup>

- Dukoral® confiere protección específicamente para el *Vibrio cholerae* serogrupo O1. La inmunización no protege frente al *V. cholerae* serogrupo O139 ni otras especies de *Vibrio*.
  - Pacientes infectados por VIH: No se ha estudiado la eficacia en este grupo de pacientes. La inmunización en individuos infectados por el VIH podría dar lugar a incrementos transitorios de la carga viral → Un estudio de efectividad realizado en una población con una prevalencia elevada de VIH mostró una protección similar a la observada en otras poblaciones.
  - La formación de anticuerpos en pacientes vacunados que presenten inmunosupresión endógena o iatrogénica puede ser insuficiente.
- Dukoral® contiene aproximadamente 1,1 g de sodio por dosis, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.
- ✓ La vacuna no confiere protección completa y es importante seguir, además, las medidas estándar para evitar contraer el cólera

### **Interacciones medicamentosas<sup>1</sup>**

- **Vacunas y Medicamentos:**

- Debe evitarse la administración oral de otras vacunas y medicamentos al menos una hora antes y una hora después de la administración de Dukoral®.
- Vacuna oral frente a la Fiebre Tifoidea (Vivotif®): En un estudio clínico en un limitado número de voluntarios no se observa interacción en la producción de anticuerpos en respuesta a Dukoral® cuando se administran al mismo tiempo.
- Vacuna frente a la Fiebre Amarilla: No se ha observado interacción con la respuesta inmune a esta vacuna. No se estudió la respuesta inmune producida por Dukoral®.



### Embarazo y Lactancia<sup>(1)</sup>

- Tras una cuidadosa evaluación del riesgo / beneficio, se puede administrar la vacuna durante el embarazo y a mujeres en periodo de lactancia, aunque no se han realizado estudios clínicos específicos para abordar este tema.
- Durante una campaña de vacunación masiva realizada en Zanzíbar, 196 mujeres embarazadas recibieron al menos una dosis de Dukoral®. No hubo ningún indicio estadísticamente significativo de un efecto perjudicial de la exposición a Dukoral® durante el embarazo

### Fertilidad<sup>(1)</sup>

- No se dispone de datos de estudios con animales acerca de la toxicidad sobre el proceso reproductivo.

### Personas VIH<sup>(1)</sup>

- No se ha estudiado la eficacia protectora de la vacuna. La inmunización en individuos infectados por el VIH podría dar lugar a incrementos transitorios de la carga viral.
- Es posible que Dukoral® no induzca la producción de niveles protectores de anticuerpos en personas con enfermedad por VIH avanzada.

En estos casos se valorará siempre la relación riesgo/beneficio a la hora de su prescripción/administración.

## Seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes notificadas según los datos de vigilancia postcomercialización de Dukoral® son:

Reacciones adversas	
Gastroenteritis	Urticaria, angioedema, prurito
Linfadenitis	Dolor
Partestesias	Síndrome pseudogripal
Hipertensión	Astenia
Disnea	Escalofríos
Flatulencias	

La frecuencia de las reacciones adversas más frecuentemente comunicadas, como los síntomas gastrointestinales entre los que se encontraban dolor abdominal, diarrea, heces sueltas, náuseas y vómitos, fue similar en el grupo al que se administró la vacuna y en el grupo placebo.

# Dukoral® (Valneva).- (10)

## Presentación<sup>1</sup>

- Envase de cartón tamaño 2x1 dosis, que contiene:
  - Vial de 3ml (vidrio de tipo I) que contiene la suspensión para la vacuna, con un tapón de goma (goma bromobutílica) y un cierre de rosca. 2 viales
  - El granulado efervescente se presenta en sobres de 5,6 g. 2 sobres.

## Periodo de validez<sup>1</sup>

- 3 años.
- Una vez que se ha disuelto el granulado efervescente en agua y se ha añadido la suspensión que contiene la vacuna, la mezcla debe ingerirse en un plazo máximo de dos horas

## Conservación<sup>1</sup>

- Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.
- El producto del vial y del sobre sin abrir, guardado en la caja exterior, se mantiene estable a temperaturas no superiores a 25°C durante un período de 14 días. Al final de este período, el producto se debe utilizar o desechar.

## Eliminación<sup>1</sup>

- Dukoral® no contiene bacterias vivas ni conservantes, y se fabrica de manera que no se espera que se produzcan daños en el entorno.<sup>2</sup>

# Otras vacunas comercializadas no disponibles en países occidentales.-<sup>1</sup>

- Shanchol<sup>®</sup>, precualificada por la OMS, es una vacuna derivada de tres cepas inactivadas de *V. cholerae* O1 y una cepa inactivada de O139, en suspensión para administración por vía oral, no contiene subunidad B de la toxina colérica, de fácil administración, previene de la colonización tanto de *V. cholerae* O1 como de O139 en el intestino. Está indicada para la inmunización activa frente a *V. cholerae* en mayores de 1 año de edad.  
Existen vacunas similares: mORCVAX (Vietnam) y Cholvax (Bangladesh solamente): Inmunización primaria: 2 dosis separadas 2 semanas. Inicio de protección a los 7-10 días de completar la pauta de administración.
- Euvichol<sup>®</sup>/Euvichol-Plus<sup>®</sup>, precualificada por la OMS, es una formulación líquida de cepas inactivadas por calor o formalina, que contiene 3 serotipos diferentes de *V. Cholerae* O1 y uno de O139. Indicada en mayores de 1 años, precisa de la administración de 2 dosis separadas por un intervalo de 2 semanas. Actualmente el fabricante EuBiologics ha comercializado una nueva Vacuna Euvichol S que tan solo contiene serotipos de cepas inactivadas de O1.

## Otras vacunas en desarrollo.-<sup>1</sup>

- HaitiV™, una vacuna viva atenuada, oral, desarrollada a partir de una variante de una cepa de *V. cholerae* O1 El Tor Ogawa aislada durante el brote de Haití en 2010. Confiere una protección rápida y duradera en modelos animales.
- Otros candidatos en Fase I y II que han demostrado seguridad y eficacia incluyen:
  - Peru-15, creada a partir de la cepa O1 El Tor Inaba (C6709) mediante introducción del gen codificador de la subunidad B de la toxina colérica en el recA, y provocando su falta de motilidad.
  - Cuban 638, elaborada a partir de la cepa O1 El Tor Ogawa (C7258).
  - VA 1.4, diseñada a partir de una cepa no-toxigénica O1 El Tor Inaba.

## Enlaces de interés

---

### WHO cholera

- <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cholera>

### ECDC: cholera

- <https://www.ecdc.europa.eu/en/cholera>

### NaTHNaC: Cholera

- <https://www.travelhealthpro.org.uk/disease/32/cholera>

### CDC Yellow Book 2024. Travel-Associated Infections&Diseases: Cholera

- <https://www.cdc.gov/cholera/about/index.html>

### Vaxchora® Ficha Técnica (AEMPS)

- Vaxchora, Ficha Técnica, CIMA-AEMPS [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201423001/FT\\_1201423001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1201423001/FT_1201423001.html).

### Dukoral® Ficha Técnica (AEMPS)

- Dukoral, Ficha Técnica, CIMA-AEMPS [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/03263002/FT\\_03263002.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/03263002/FT_03263002.html)