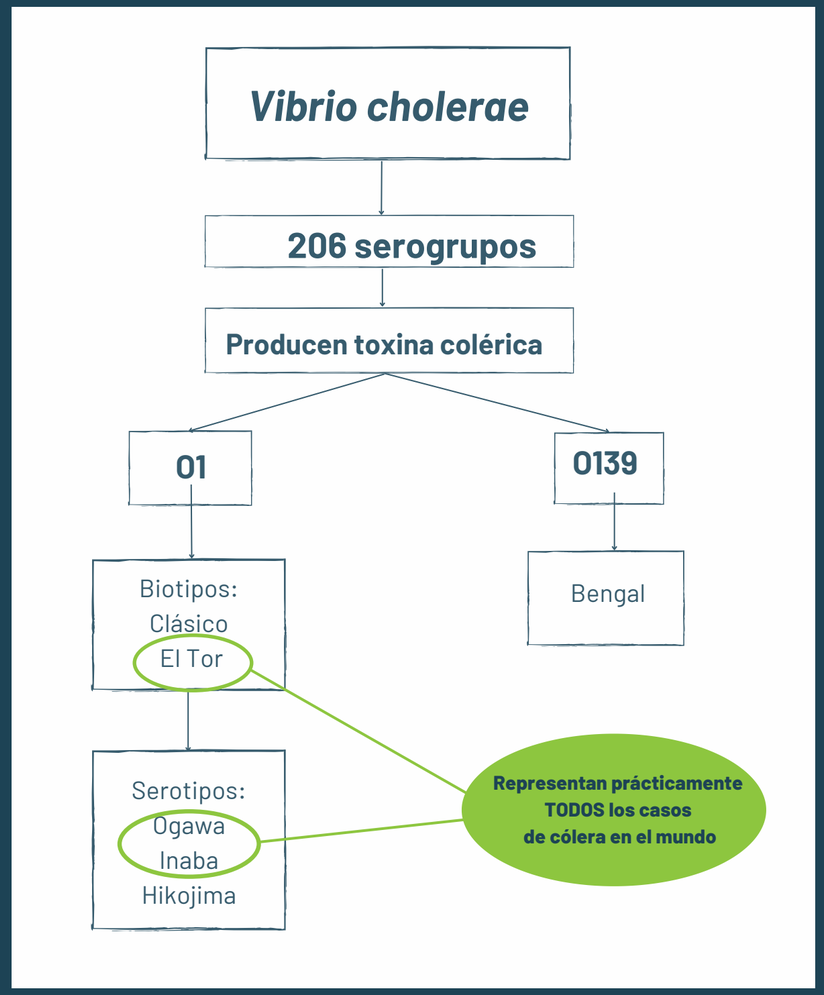
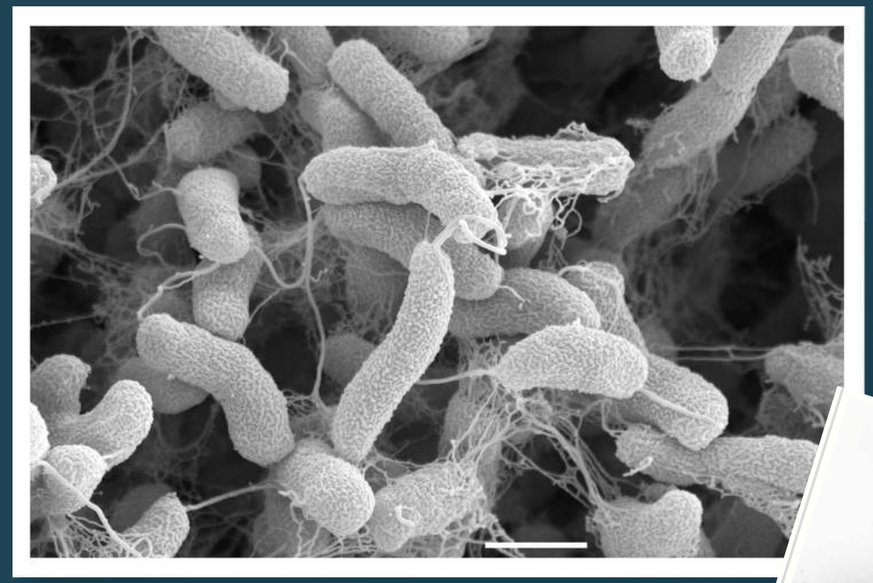
Valoración del riesgo de Cólera en el viajero internacional

2ª Jornada de Sanidad Exterior y Vacunación Internacional en España.

Asociación de Médicos de Sanidad Exterior A.M.S.E.
29 y 30 de Abril de 2022

Patricia Guillot Passerini
CVI Tarragona





Vibrio cholerae. Scanning electron microscopy. Bar = 1 µm
Source: Muhsin Özel, Gudrun Holland/RKI

Vibrio cholerae.
Transmission electron microscopy,
negative staining
Source: Hans R. Gelderblom/RKI

Bacilo Gram negativo no invasivo.
Huésped: humanos.
Reservorio acuático que contiene zooplancton y crustáceos
Transmisión fecal-oral (agua y alimentos)
Dosis infecciosa es de 10^5-10^8 organismos
Coloniza el intestino delgado.
La enfermedad se debe al efecto de la TC sobre el epitelio del intestino

Virulencia del *V.Cholerae*:

Toxina del cólera: enterotoxicidad.

TCP (Toxin Coregulated Pilus): colonización intestinal, agregación y formación de microcolonias en el intestino.

Mecanismo de acción de la toxina del cólera.

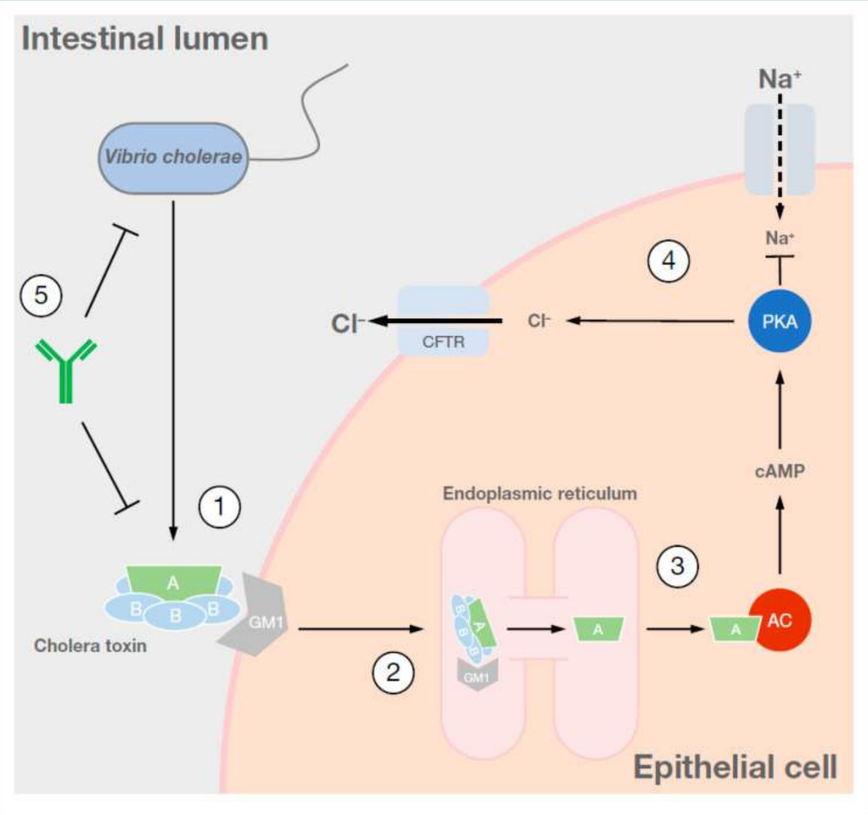
(1) Tras la ingestión, Vibrio cholerae coloniza el intestino y produce la toxina del cólera, que consta de la subunidad A tóxica y cinco subunidades B, que son responsables de la unión con el receptor.

(2) Una vez unida a los receptores GM1, la toxina del cólera se somete a endocitosis y se transporta al retículo donde las subunidades A y B se disocian.

(3) La subunidad A estimula el complejo de adenilato ciclasa, lo que resulta en un aumento del AMPc intracelular.

(4) el AMPc activa la proteína quinasa A ,lo que da como resultado una eliminación de iones de cloruro y una reducción de la absorción de iones sodio en la célula.
El gradiente osmótico resultante conduce a la diarrea secretora característica del cólera.

(5) La infección y la vacunación, provocan la generación de anticuerpos contra la toxina del cólera, que bloquean la unión al receptor, y contra los vibriones del cólera, que inmovilizan al patógeno y previenen la colonización.



Gabutti, Giovanni et al. Cholera, the Current Status of Cholera Vaccines and Recommendations for Travellers.
" Vaccines vol. 8,4 606. 14 Oct. 2020, doi:10.3390/vaccines8040606

Cólera grave: diarrea acuosa profusa aguda + vómitos

Incubación: 12 h a 5 días

Alta concentracion de bacterias en estado hiperinfeccioso durante 1 a 10 días

Rice water stool in cholera.
(Courtesy of AM Geddes.)

Deshidratación

Rápida

Pérdida de 1 litro /hora

Grave desequilibrio hidroelectrolítico

Sin tratamiento puede ser mortal

Gravedad

Nº de bacterias ingeridas

Falta de inmunidad adquirida

Embarazo

Falta de lactancia materna

Desnutrición Inmuncompromiso

Hipo o aclorhidria Grupo sanguíeo O

Diagnóstico

Aislamiento de *V.Cholera* en muestras fecales

Cultivo + de varios pacientes para confirmación de brote

PCR

Pruebas rápidas

Tratamiento

Rehidratación rápida. SRO o IV según gravedad

Antibióticos en casos graves:
REDUCEN
volumen de diarrea
duración de síntomas
permanencia en hospital
tiempo de excreción de patógenos

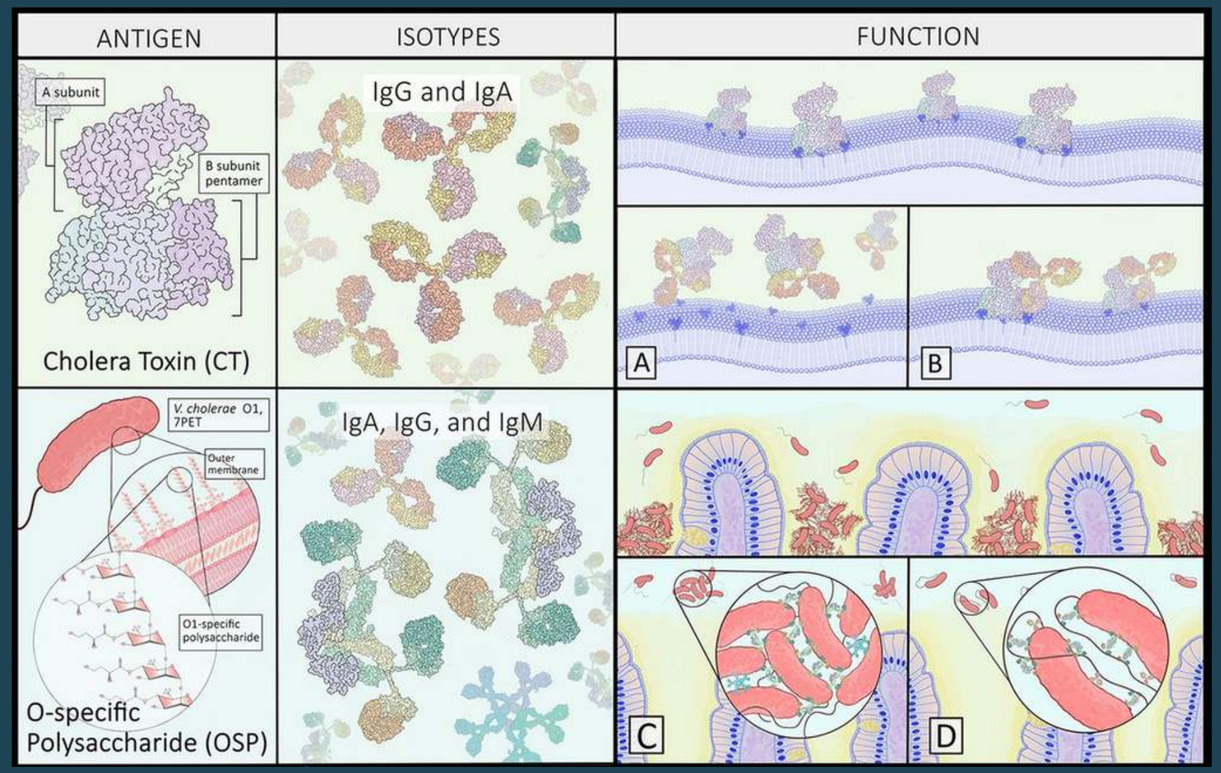
Doxiciclina para todas las edades
Ciprofloxacino y Azitromicina en resistencias
Zinc en niños de 6m a 5 años

90 a 95 % de los infectados permanecerá asintomático.

De los sintomáticos sólo 10 a 20%: Cólera grave.

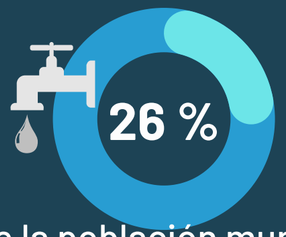
Sin tratamiento el 25 a 50 % puede ser mortal.

INMUNIDAD



La toxina del cólera (CT) y el polisacárido específico O (OSP)
son los dos antígenos dominantes de *V. cholerae*.
Después de la infección, más del 75 % de los anticuerpos se dirigen a la CT o al OSP.
Los anticuerpos CT se dirigen a las subunidades A y B
y pueden bloquear la unión (A) o la actividad (B) de la toxina;
La persistencia de los anticuerpos antitoxina circulantes
no parece conferir inmunidad duradera.
Los anticuerpos específicos de OSP se dirigen a la membrana externa bacteriana
y confieren protección duradera.
Se han propuesto varios mecanismos,la aglutinación (C) y la inhibición de la motilidad (D)
u otras funciones efectoras que pueden atrapar V. cholerae antes de que llegue
a la superficie de la mucosa.

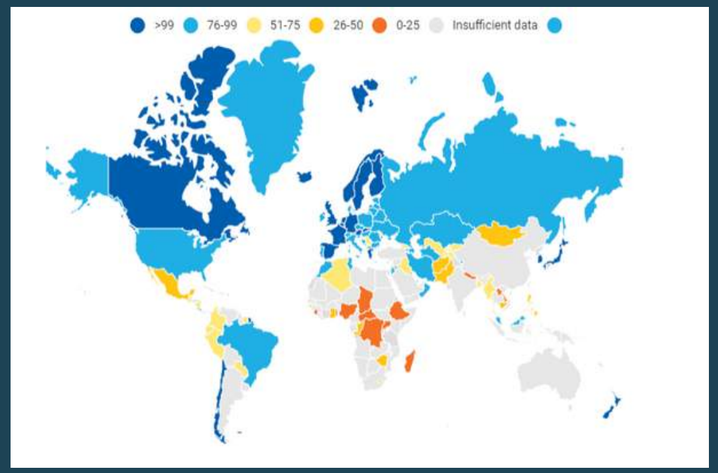
Weil, Ana A et al. "Vibrio cholerae at the Intersection of Immunity and the Microbiome." mSphere vol. 4,6 e00597-19. 27 Nov. 2019, doi:10.1128/mSphere.00597-19



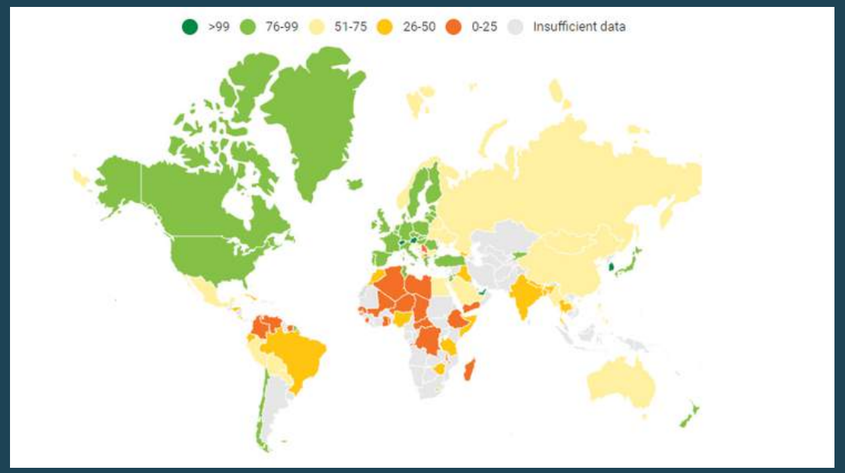
de la población mundial
carece de servicios de agua potable.
2.000 millones de personas.

de la población mundial
carece de servicios de saneamiento.
3.600 millones de personas.
494 millones practican defecación al aire libre..

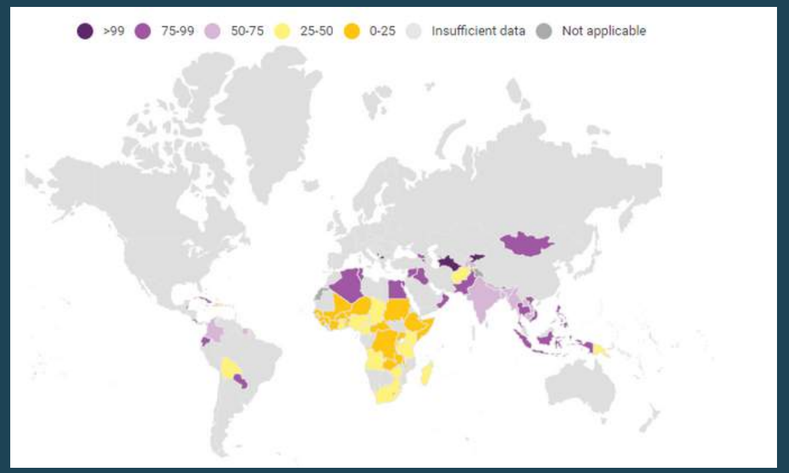
de la población mundial
carece de instalaciones básicas para el lavado de manos con agua y jabón.
2.300 millones de personas.



Servicios de AGUA POTABLE gestionados de forma segura



Servicios de SANEAMIENTO gestionados de forma segura



Servicios básicos de HIGIENE EN EL HOGAR

Source: WHO/UNICEF JMP (2021), Progress on household drinking water, sanitation and hygiene 2000-2020: Five years into the SDGs

Carga Mundial de Cólera 2020

Number of Cholera Cases Reported in 2020 by the WHO & ECDC 1,2

80 países

proporcionaron datos
a la OMS en 2020.

27 países

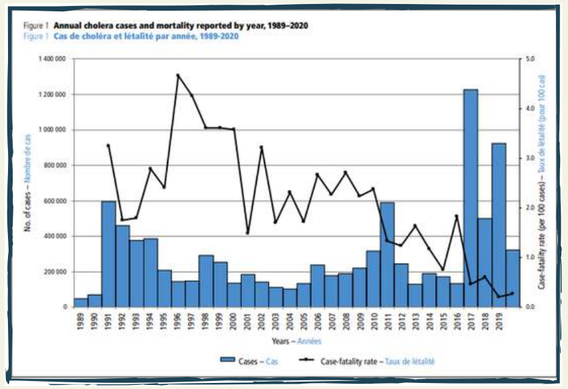
afectados

323.320

casos

857

muertes



*Yemen accounted for 85% of all suspected cases reported and for 13% of cholera related deaths.
AWD=acute watery diarrhea; WHO=World Health Organization.
1. World Health Organization. Wkly Epidemiol Rec. 2021; 96(37):445-554, 2. CDTR: Week 3, 16-22 January 2022,.

NOTIFICACIÓN a OMS

Año	Casos	Muertes	Países
2017	1.227.391	5654	34
2018	499.447	2990	34
2019	923.037	1911	31
2020	323 320	857	27

Subregistro! representan sólo el 5 a 10 % de casos reales.

Limitaciones en sistemas de vigilancia/infradiagnóstico, casos leves o asintomáticos/ impacto en comercio y turismo/ falta e capacidad diagnostica.

Se estima:

- **21.000 a 143.000 muertes en todo el mundo cada año**
- **1,3 a 4,0 millones de casos en todo el mundo cada año**
- **Cada 10 segundos un nuevo caso de cólera**
- **Casi 50 países de todo el mundo afectados**
- **Entre 40 y 80 millones de personas viven en puntos críticos de cólera sólo en África**

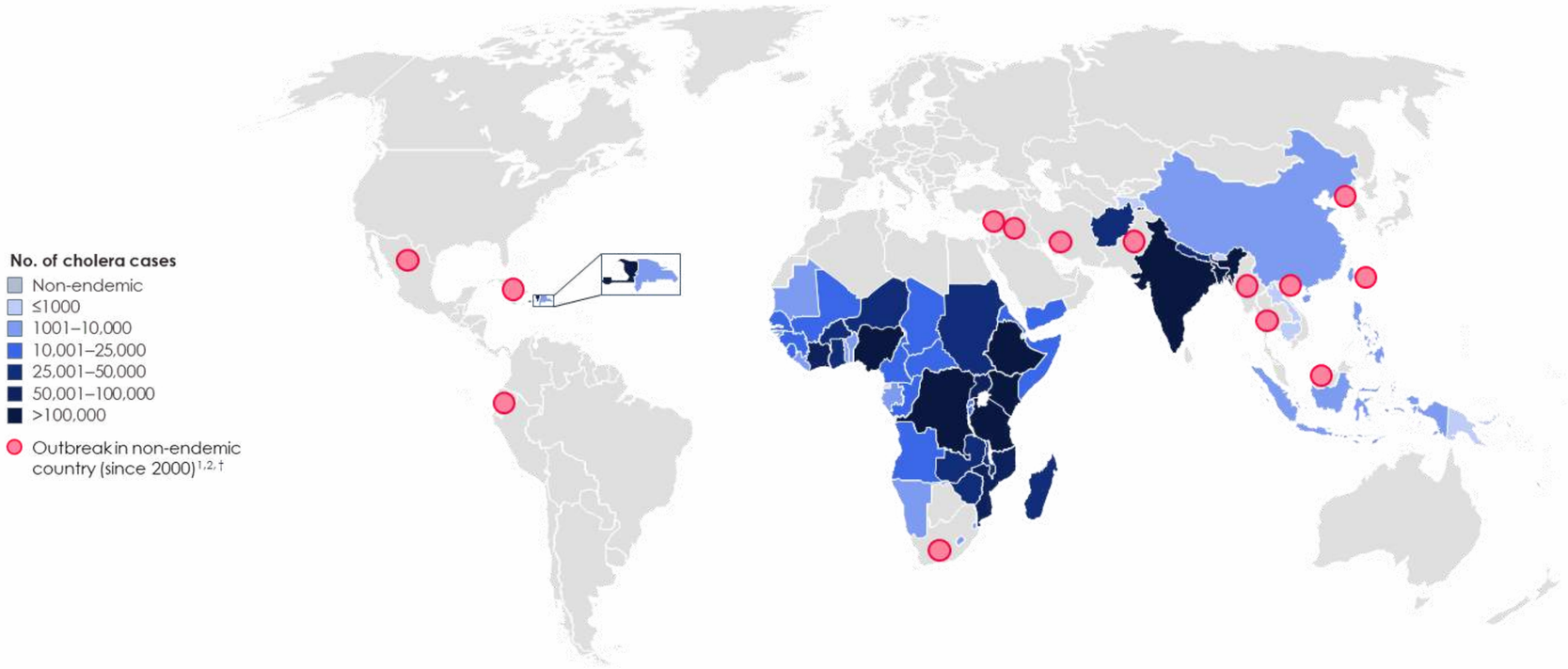
PLOS | NEGLECTED TROPICAL DISEASES

RESEARCH ARTICLE

Updated Global Burden of Cholera in Endemic Countries

Mohammad Ali[1]*, Allyson R. Nelson[1], Anna Lena Lopez[2], David A. Sack[1]

1 Department of International Health, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, Maryland, United States of America, **2** University of the Philippines Manila-National Institutes of Health, Manila, Philippines



69 Países endémicos
2.86 miillones de casos estimados
95.000 muertes por año*1

Cholera: Estimation of Global Burden by Ali M et al. (2015)

*La carga mundial del cólera no se conoce con precisión. Las estimaciones se basan en los informes disponibles y se ajustan por falta de información e inconsistencias.
†Informado en literatura publicada en 2000 o posterior.
1. Adaptado de Ali M, et al. PLoS Negl Trop Dis. 2015;9(6):e0003832. 2. Adaptado de OMS, Disease Outbreak News (DON) (https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/). Consultado el 1 de abril de 2022

Estudio integral de la carga de la enfermedad. Modelo matemático de regresión espacial.Datos de incidencia de cólera para calcular el número anual de casos en países endémicos

PATRONES DE PRESENTACIÓN DEL CÓLERA

ENDÉMICO

Área donde se detectaron casos de cólera durante 3 de los últimos 5 años.
El "área" puede ser una región, un distrito o un país entero, según el entorno epidemiológico.
Un país puede tener áreas endémicas y otras áreas no endémicas.

BROTES

Aumento repentino en el número de casos,vinculados por tiempo y lugar.
Un brote puede ser esperado o inesperado.
Puede tener unos pocos casos o miles de casos.

EPIDÉMICO

Brote definido por la aparición de al menos 1 caso confirmado de cólera, con evidencia de transmisión local, en un área donde generalmente no hay cólera, por la introducción exógena de V. colérico en una población o cuando hay una tasa de cólera mucho más alta de lo normal en un área donde se sabe que existe el cólera,

ESTACIONAL

Los brotes de cólera en un área endémica generalmente tienen un patrón estacional.
Un aumento esperado del número de casos.
Las temporadas pueden ser bastante específicas o en regiones particulares del país.

Los brotes/epidemias de cólera pueden producirse tanto en países endémicos como en países donde habitualmente no haya cólera.

CÓLERA IMPORTADO

Año	UE/EEA	WHO
2017	**17**	**675**
2018	**26**	**17**
2019	**26**	**15**
2020	**2**	**17**

JTM Journal of Travel Medicine
International Society of Travel Medicine
Established 1991
Promoting healthy travel worldwide
Journal of Travel Medicine, 2019, 1–8
doi: 10.1093/jtm/taz085
Systematic Review

Systematic Review

Cholera in travellers: a systematic review

Bradley A. Connor MD[1,*], Richard Dawood MD[2], Mark S. Riddle MD[3], and Davidson H. Hamer MD[4,5]

Revisión sistemática de la literatura.
información sobre notificación de la infección por cólera en viajeros.

Entre 1990 y 2018 se identificaron sólo 150 casos de cólera importado asociados a viajes y 1 muerte.

Los casos de cólera importado comunicados a la OMS, superan con creces los publicados.

VIAJEROS hacia áreas de transmisión activa de cólera

Provincia, estado u otra subdivisión administrativa dentro de un país, con cólera endémico o epidémico, causado por *V. cholerae* enterotoxigénico. Incluye áreas de actividad de cólera en el último año, que son propensas a la recurrencia de epidemias de cólera.

Prevención en viajeros

Enfermedad rara en viajeros desde areas no endémicas a endémicas

0,2 casos por cada 100.000 viajeros.

- Riesgo extremadamente bajo, incluso en áreas con brotes activos, siguiendo la medidas de prevención.
- El verdadero impacto es dificil de valorar.
- Los viajeros con infecciones leves son tratados como diarrea del viajero sin diagnóstico etiológico.

La OMS No aconseja de forma rutinaria:
examen, vacunación, cuarentenas ni administración de QUIMIOPROFILAXIS por cólera
para viajeros hacia o desde zonas endémicas.

VIAJEROS

Mayor riesgo de EXPOSICIÓN:

- VFR
- personal sanitario
- trabajadores de ayuda humanitaria en epidemias
- viajes prolongados a zonas de transmisión activa

Mayor riesgo de MALOS RESULTADOS:

- hipo o aclorhidria
- sangre Tipo O
- enfermos crónicos
- viajeros a áreas remotas con difícil acceso a la atención médica.

PREVENCIÓN

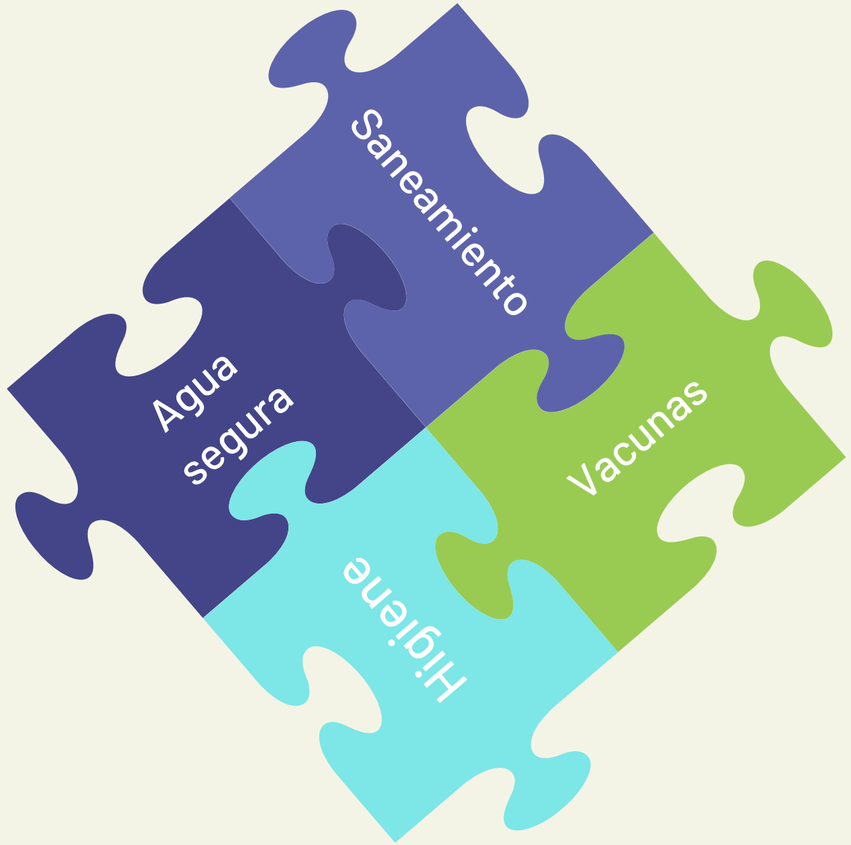
Cualquier persona que viaje hacia áreas endémicas de cólera debe:

- Ser informada del Riesgo.
- Comprender la presentación de la diarrea acuosa.
- Recibir información adecuada sobre las opciones de autotratamiento: RHO

Fuentes de infección más frecuentes:

- Agua de bebida contaminada con materia fecal.
- Alimentos contaminados durante o después de su preparación.
- Productos de origen marino, mariscos o pescados consumidos crudos o insuficientemente cocinados.
- Frutas y legumbres, abonadas con estiércol o regadas con aguas residuales humanas.

VACUNAS



Vacunas orales inactivadas contra el cólera actualmente autorizadas/en desarrollo

Adaptado de Current and future cholera vaccines. Shaikh, Lynch, Kim, Excler. DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.12.011

Vacuna	Dukoral®	Shanchol™	Euvichol™Euvichol-Plus™	mORC-Vax™	OraVacs	Cholvax	HillChol™
Fabricante	Valneva, France	Shantha Biotechnics, India) Sanofi Company	Eubiologics, Seoul, Republic of Korea	Vabiotech, Hanoi, Vietnam	Shanghai United Cell Biotechnology, China	Incepta Vaccine Bangladesh	Incepta Vaccine Bangladesh
Tipo	Monovalente, vacuna de células enteras inactivadas, serogrupo O1 y subunidad B de la toxina del cólera recombinante	Bivalente. Células enteras inactivadas (serogrupos O1 y O139)	Bivalente. Células enteras inactivadas (serogrupos O1 y O139)	Bivalente. Células enteras inactivadas (serogrupos O1 y O139)	Célula entera inactivada con la subunidad B de la toxina del cólera recombinante	Bivalente. Células enteras inactivadas (serogrupos O1 y O139)	Cepa única de células enteras de recombinante Hikojima cepa-MS1568
Rango de edad	≥2 años	1 año o más	1 año o más	≥2 años	≥2 años	1 año o más	Estudio 1-45 años. en marcha.
Dosis	**2 dosis con 7 a 14 días de diferencia (3 dosis para niños de 2 a 6 años)**	Dos dosis con 14 días de diferencia	Dos dosis con 14 días de diferencia	Dos dosis con 14 días de diferencia	cápsulas: 3 dosis en días 0,7 y 28	Dos dosis con 14 días de diferencia	Dos dosis orales en estudio
Refuerzo	Cada 2 años para personas ≥ 6 años (cada 6 meses para niños de 2 a 5 años)	Sin recomendación del fabricante	Sin recomendación del fabricante	Sin recomendación del fabricante	Cada año	-	-
Buffer	Bicarbonato de sodio	No requerido	No requerido	No requerido	No requerido	No requerido	No requerido
Duración de la protección	2 años (6 meses en niños de 2-5 a)	Al menos 5 años (los datos> 5 años no están disponibles) Protección al 3º año 65%	Datos no disponibles Protección al 3º año 58%	Al menos 3 años	3 años	-	-
Licencia	60 países	28 países	Zambia, Nepal and Pakistan	Vietnam	China , FilipinasBajo registro en Indonesia, Tailandia y Camboya	En desarrollo solo en el mercado de Bangladesh	En desarrollo
WHO precalificación	25 Oct 2001	29 Sep 2011	23 Dec 2015/2017	No	No	-	-
Precio por dosis	~ $ 4.7-9.4	$1.85	$1.7, Vial de vidrio Euvichol Plus Tubo de plástico aprox. $1.00	~ $ 0.75	$ 8.1 por dosis	< $1.00	~$ 0.5

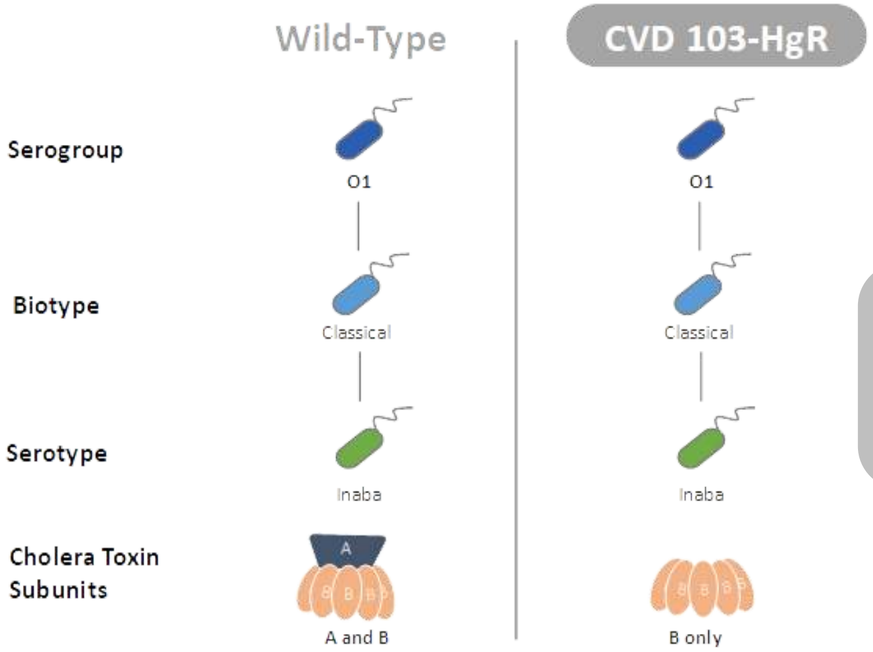
Vacunas vivas atenuadas orales contra el cólera autorizadas o en desarrollo.

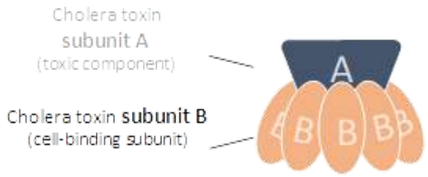
Adaptado de Current and future cholera vaccines. Shaikh, Lynch, Kim, Excler. DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.12.011

Vacuna	CVD 103	Peru-15	Cuban 638	VA 1.4
Fabricante	Emergent Biosolutions ,Travel Health Inc.	Vaccine Technologies Inc., USA Manufacturing plant, Haikou, China	Finlay InstituteHavana, Cuba.	Shantha Biotech, India (contract manuf.) Cadila Pharmacy, India
Desarrollo	PaxVax Inc. (US) Univ. of Maryland and Kentucky	Harvard University (US) IVI	Finlay Institute (Cuba)	Department of Biotechnology, Government of India, IMTECH, IICB, SAS & NICED (India)
Nombre comercial	Vaxchora®	CholeraGarde®	Vax-COLER®	TBD
Cepa principal	Cepa CVD 103-HgR Inaba clásica del serogrupo O1	O1 El Tor Inaba (C6709) recA deletion and non-motile	O1 El Tor Ogawa (C7258)	O1 El Tor Inaba No toxigénico
Dosis y Vía	Una dosis – oral; 4 ×10^8a 2 × 10^9 CFU	Una dosis- Oral hasta 1 × 10^9 CFU	Una dosis- Oral hasta 2 × 10^9 CFU	Una /dos dosis- Oral 9 × 10^9 CFU
Buffer	Si	Si	Si	Si
Almacenamiento	+2 °C a +8 °C	−20 °C	−20 °C	+4 °C a +8 °C (para estudio)
Población vacunada durante los estudios	Población sana de 18 a 65 años y VIH + Estudios posteriores en edades de 2 a 17 años	Adultos, niños y lactantes sanos y VIH + (18 y 45 años)	Adultos sanos	Adultos sanos (18 - 60 años)
Seguridad e inmunogenicidad	Fase I, Seguro. tasas de seroconversión del 89 % y del 57 % para anticuerpos Vibriocidas y anti-toxina. Fase III, prueba 10 y 90 días, Protección. 90% al los 10 días, 80% a los 3 meses. Fase III, Inmunogenicidad y aceptabilidad clínica en adultos	Fase II en grupos de alto riesgo finalizada en 2011: monodosis,Seguro e inmunogénico Fase I y II Niños de Bangladesh de9 ma 5 a. Dosis 2 × 10^8 UFC segura e inmunogénica Fase I y II Niños de Bangladesh de 9 m a 5 a. Dosis 2 × 108 UFC segura e inmunogénica	Fase I y II en poblaciones adultas de Cuba y Mozambique con seguridad e inmunogenicidad favorables	Fase I-II en adultos en Calcuta, India, segura e inmunogénica en una región endémica de cóleraVA1.3 seguro e inmunogénico en adultos
Licencia/ etapa de desarrollo	Aprobado por la FDA de EE. UU., junio de 2016 EMA Abril de 2020	En desarrollo	En desarrollo	En desarrollo

Vaxchora™
(Cholera Vaccine, Live, Oral)

Atenuación de la vacuna





CVD 103- HgR tiene los genes ctxA desactivados, lo que impide la síntesis de la subunidad A.

CVD 103 HgR conserva la capacidad para sintetizar la subunidad B inmunogénica (pero no toxigénica).

1. Kaper J, et al. Res Microbiol. 1990;141(7-8):901-906. 2. VAXCHORA [package insert]. Redwood City, CA: Emergent BioSolutions; August 2020. 3. Clemens JD, et al. Lancet. 2017;390(10101):1539-1549.

Vaxchora® Programa de Desarrollo Clínico.

Study	Age Range	Dose	# Subjects† (Active)	Objectives	Results
Phase 1 **002**[1]	18 to 50	4.34 x 10^8 CFU	66 (55)	Safety Immunogenicity Kinetics (shedding)	Well-tolerated SVA 88.9% (D14) Stool+ 11% (through D7)
Challenge **Phase 3** **003**[2]	18 to 45	5 x 10^8 CFU	197 (95)	Efficacy (challenge) Immunogenicity	SVA 79.8% (D8) SVA 89.4% (D11) Efficacy 90.3% (D11) Efficacy 79.5% (D91)
Lot Consistency **Phase 3** **004**[3]	18 to 45	1 x 10^9 CFU	3146 (2795)	Lot consistency Safety Immunogenicity	Met consistency criteria Well-tolerated SVA: 93.5% (D11)
Older Adult **Phase 3** **005**[4]	46 to 64	1 x 10^9 CFU	398 (299)	Safety Immunogenicity Bridging	Well-tolerated SVA 90.4% (D11) Non-inferior to 004
Pediatric **Phase 4** **006**[5,6,7]	2 to 17	1 x 10^9 CFU	550 (468)	Safety Immunogenicity Bridging	Well-tolerated SVA 98.5% (D11) Non-inferior to 004

†Placebo in the phase 1 trial was lactose powder in water. Placebo was physiological saline in all other trials.
CFU=colony-forming unit; SVA=serum vibriocidal antibody.

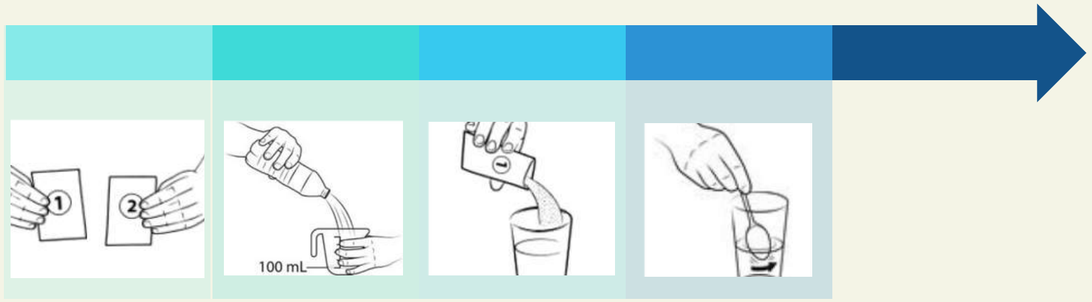
1. Chen WH, et al. Clin Vaccine Immunol. 2014;21(1):66-73.
2. Chen WH, et al. Clin Infect Dis. 2016;62(11):1329-1335.
3. McCarty JM, et al. Vaccine. 2018;36:833-840.
4. McCarty JM, et al. Vaccine. 2019;37:1389-1397.
5. McCarty JM, et al. Am J Trop Med Hyg. 2020;102(1):48-57.
6. McCarty JM, et al. Am J Trop Med Hyg. 2020,
7. McCarty JM et al. Am J Trop Med Hyg. 2021 Mar; 104(3): 861–865.

Vaxchora®

Posología y método de administración (ficha técnica)

Se debe administrar una sola dosis oral al menos 10 días antes de la posible exposición al serogrupo O1 de V. cholerae.

Adultos y niños mayores de 6 años



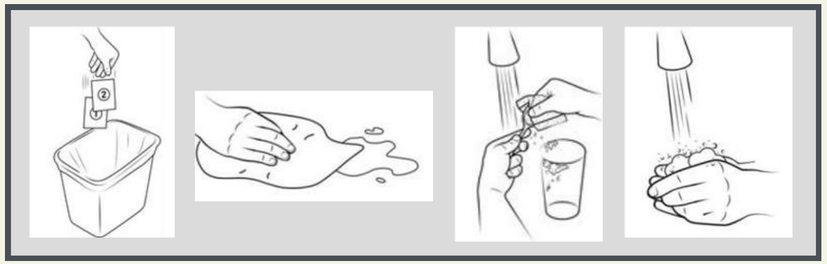
Tras la reconstitución, debe ingerirse en un plazo de 15 minutos

Niños entre 2 y 6 años

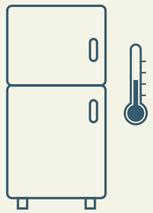
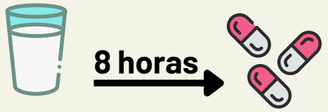
Si se disuelven en orden incorrecto, descartar vacuna

< de 6 años desechar la mitad (50ml)

Si se consume menos de la mitad de la dosis (causa una reducción en la protección), se podría considerar repetir una dosis total de Vaxchora en un plazo de 72 horas.



Eliminación y limpieza correcta de los materiales utilizados para reconstituir y tomar la vacuna

	Componentes activos y tampón deben estar refrigerados a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C. ▪ No debe estar fuera de nevera por más de 12 horas antes de la reconstitución. ▪ No debe exponerse a temperaturas > 27oC. ▪ Protegido de luz y humedad	Precauciones	▪ Administrar ≥14 días después de completar un tratamiento con antibióticos (oral o IV) ▪ Tomar la primera dosis Ty21a ≥8 h después de CVD 103-HgR.  ▪ CVD 103-HgR debe administrarse ≥10 días antes que la cloroquina
	▪ Evitar consumir alimentos o bebidas 60 minutos antes y después de la administración de la vacuna.	Efectos secundarios	Más comunes dentro de los 7 días de CVD 103-HgR ▪ Fatiga ▪ Dolor de cabeza ▪ Dolor abdominal ▪ Náuseas/vómitos ▪ Falta de apetito ▪ Diarrea
	▪ Para reconstitución, solo se debe utilizar AGUA PURIFICADA embotellada o de manantial fría o a temperatura ambiente. El agua del grifo contiene cloro que puede afectar la viabilidad de las vacunas.	No datos sobre	▪ Duración de la protección más allá del período de 3 meses (evaluado en adultos de 18 a 45 años). ▪ Necesidad de dosis de refuerzo. ▪ Administración concomitante con otras vacunas. ▪ Uso durante el embarazo o la lactancia. ▪ Uso en inmunodeprimidos.
	▪ La administracióncon edulcorantes no está cubierta actualmente en el prospecto Datos no publicados* ▪ NO ES COMPATIBLE CUANDO SE MEZCLA CON – Aromas medicinales que contienen propilenglicol – Alimentos y bebidas (p. ej., cereal de arroz, compota de manzana, jugo, leche) ▪ ES COMPATIBLE AL MEZCLARSE CON – 1–4 gramos de sacarosa – 1 gramo de edulcorante Stevia		▪ CVD 103-HgR puede eliminarse en las heces de los receptores durante >7 días Puede transmitirse potencialmente a contactos cercanos no vacunados (contactos domésticos) ▪ Lavar bien las manos después de usar el baño y antes de preparar o manipular alimentos, durante al menos 14 días después de la vacunación.

Revisión, actualización, estado de vacunas y recomendaciones para viajeros.

vaccines

MDPI

Review

Cholera, the Current Status of Cholera Vaccines and Recommendations for Travellers

Giovanni Gabutti [1,*], Andrea Rossanese [2], Alberto Tomasi [3], Sandro Giuffrida [4], Vincenzo Nicosia [5], Juan Barriga [6], Caterina Florescu [7], Federica Sandri [7] and Armando Stefanati [1]

1 Department of Medical Sciences, University of Ferrara, 44121 Ferrara, Italy; armando.stefanati@unife.it
2 Department of Infectious Tropical Diseases and Microbiology, IRCCS "Sacro Cuore-Don Calabria", Negrar di Valpolicella, 37024 Verona, Italy; andrea.rossanese@gmail.com
3 Italian Society of Travel and Migration Medicine (SIMVIM), 00185 Rome, Italy; a.tomasi224@gmail.com
4 Local Health Unit, Department of Prevention, 89121 Reggio Calabria, Italy; sandrogiuffrida@gmail.com
5 Head of Health and Occupational Medicine Sainem SpA, 20097 Milan, Italy; vincenzo.nicosia@sainem.com

Gabutti, G.; Rossanese, A.; Tomasi, A.; Giuffrida, S.; Nicosia, V.; Barriga, J.; Florescu, C.; Sandri, F.; Stefanati, A. Cholera, the Current Status of Cholera Vaccines and Recommendations for Travellers. Vaccines 2020, 8, 606. https://doi.org/10.3390/vaccines8040606

JTM Journal of Travel Medicine

International Society of Travel Medicine
Established 1991
Promoting healthy travel worldwide

Journal of Travel Medicine, 2021, 1–11
doi: 10.1093/jtm/taaa209
Advance Access Publication Date: 14 December 2020
Review

Review

Cholera in travellers: improving vaccination guidance in Europe

Rogelio López-Vélez, MD, PhD, DTM&H[1,*] and Danilo Presotto, PhD[2]

[1]National Referral Unit for Tropical Diseases, Infectious Diseases Department, Ramon y Cajal University Hospital, Madrid, Spain and [2]Emergent BioSolutions GmbH, Thörishaus, Switzerland

*To whom correspondence should be addressed. Tel: +34-913369098, +34-913368108; Email: rogelio.lopezvelez@salud.madrid.org

Submitted 19 October 2020; Revised 28 October 2020; Accepted 30 October 2020

Rogelio López-Vélez, MD, PhD, DTM&H, Danilo Presotto, PhD,
Cholera in travellers: improving vaccination guidance in Europe,
Journal of Travel Medicine, Volume 28, Issue 1, January 2021, taaa209,
https://doi.org/10.1093/jtm/taaa209

1177 Vardguiden	VFR ALL during epidemic
Vaccin.se	NGO VFR
VaccinationsGuiden.se	ILL ALL in endemic areas or during epidemic
Public Health Agency (PHA)	NGO VFR ILL

Fit for Travel Germany	NGO HCPs VFR during epidemic or prolonged stay
Centrum für Reisemedizin (CRM)	NGO HCPs
Robert Koch Institute (RKI)	NGO HCPs VFR

NHS Fit for Travel	NGO HCPs VFR during epidemic

Institut Pasteur de Lille	NGO
Institut Pasteur (Paris)	NGO HCPs
MesVaccins.net	NGO and HCPs only during an epidemic

Asociación Española de Vacunología (AEV)	ALL
Viajarseguro.org	NGO HCPs VFR
Ministerio de Sanidad	NGO HCPs VFR

Viaggiare Sicuri	NGO
Società Italiana di Medicina dei Viaggi e delle Migrazioni (SIMVIM)	No general advice—check website for specific recommendations according to type of trip
Ministero della Salute	ALL in endemic areas or during epidemic

Safetravel	NGO HCPs VFR
Bundesamt für gesundheit (BAG)	NGO SEA
Tropimed Suisse	NGO HCPs
Infovac	NGO HCPs SEA

- **Informa sobre la incidencia del cólera en el mundo.**
- **Identifica países con cólera.**
- **Recomienda vacunación sólo para trabajadores de emergencia y ayuda humanitaria.**

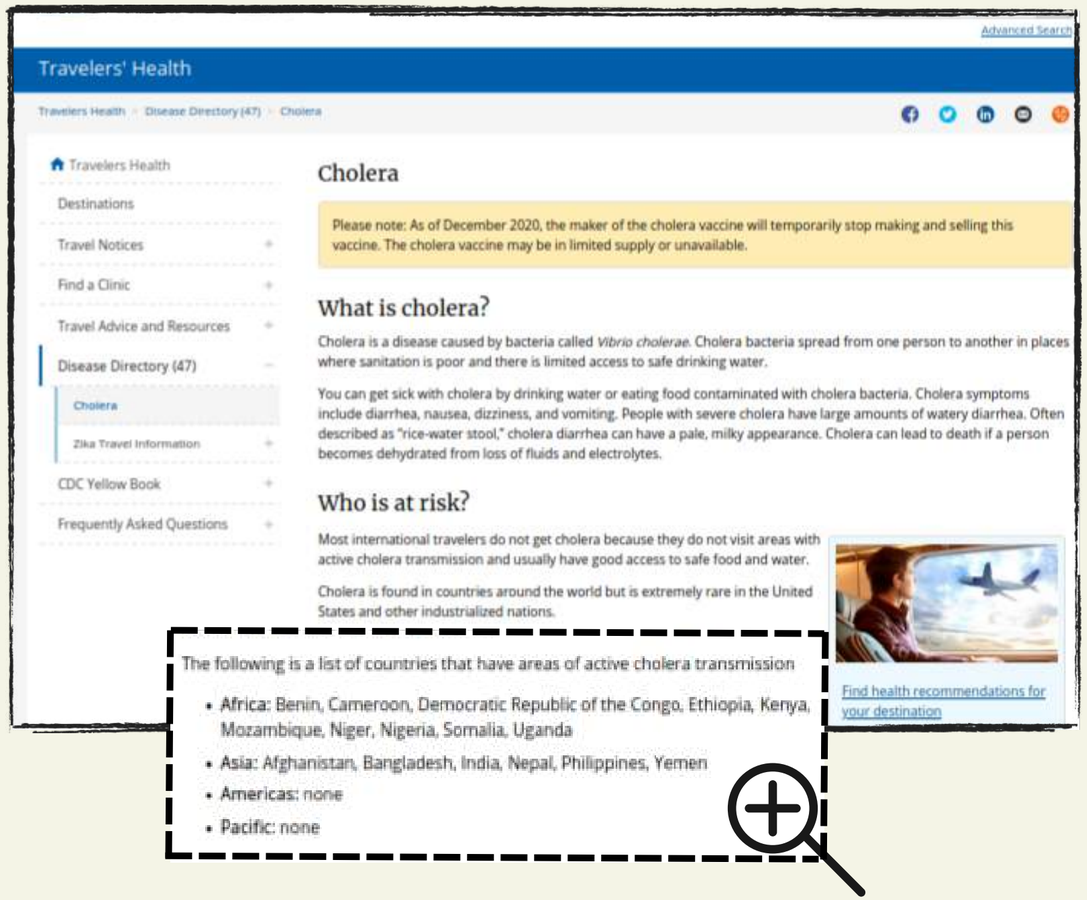
Institut National de Santé Publique du Québec (INSPQ)	NGO HCPs VFR during epidemic ILL

Healthdirect.gov.au	HCPs VFR ILL

ALL: todos los viajeros que cumplen con la indicación de vacunación contra el cólera.
HCP: profesionales de la salud que trabajan en entornos de riesgo (refugiados o durante desastres humanitarios).
ILL: cualquier viajero con mayor riesgo de contraer cólera debido a afecciones médicas existentes (enfermedad intestinal, diabetes, enfermedad cardiaca o renal) o que esté recibiendo ciertos medicamentos (ej. inhibidores de la bomba de protones).
NGO: trabajadores humanitarios en entornos de riesgo (con refugiados o durante desastres humanitarios).
SEA: viajeros que trabajan en determinados viajes por mar.
VFR: viajeros que visitan a amigos o familiares, o aquellos que tendrán un contacto cercano con las poblaciones locales.

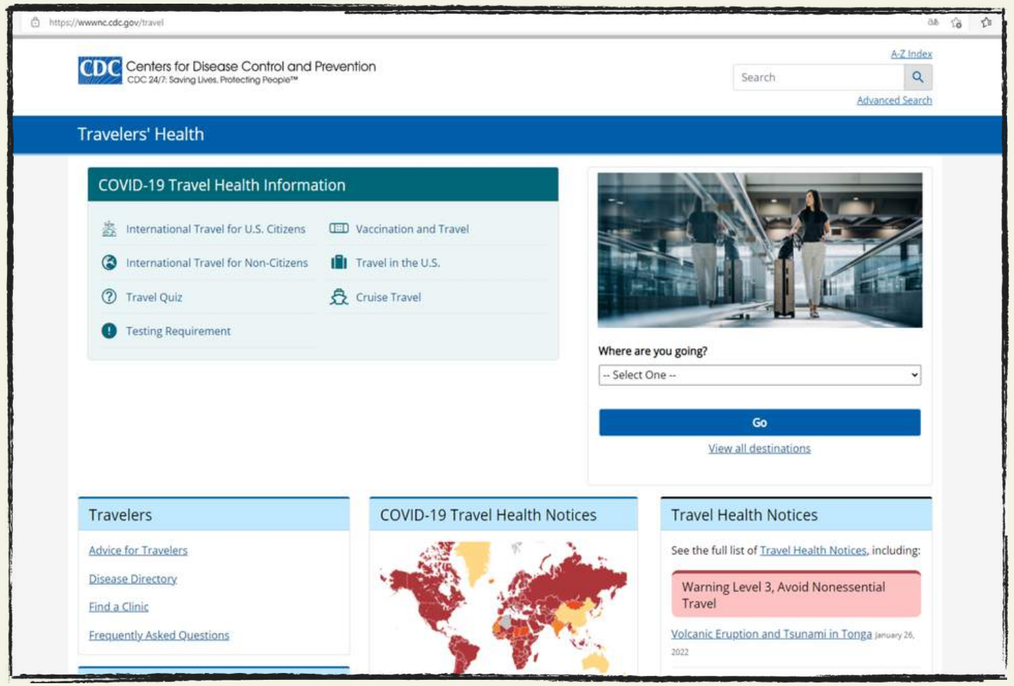
Centers for Disease Control and Prevention (CDC)
Advisory Committee on Immunization Practices

ALL adults (age 18-64 years) traveling to an area of active cholera transmission



The following is a list of countries that have areas of active cholera transmission

- Africa: Benin, Cameroon, Democratic Republic of the Congo, Ethiopia, Kenya, Mozambique, Niger, Nigeria, Somalia, Uganda
- Asia: Afghanistan, Bangladesh, India, Nepal, Philippines, Yemen
- Americas: none
- Pacific: none

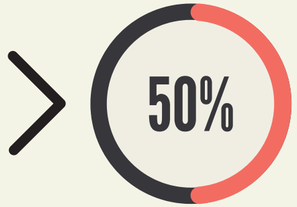


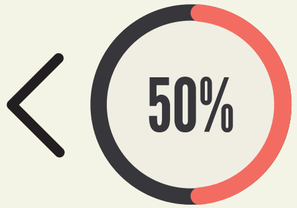
1. "Recomendar que cada viajero se someta a una evaluación de riesgos".

Tipo de viaje	Trabajador sanitario Cooperante VFR Militar Aventura
Duración	Estancias prolongadas o duración indeterminada.
Entorno	Acceso reducido a agua y alimentos seguros
Disponibilidad de atención médica en destino	Areas con acceso limitado
Presencia de factores de riesgo	Aclorhidria, hipoclorhidria. Tipo de sangre O. EII Afecciones médicas que llevarían a tolerar la deshidratación de manera deficiente. IC, IR, DM Inmunodepresión.

2. "Revisar las actualizaciones mensuales de la información específica por país sobre el cólera", incluidas tres nuevas categorías de países/zonas:

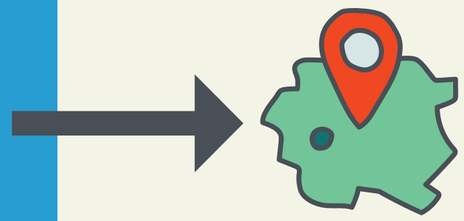
Categoría	Definición
«Zona de transmisión generalizada»	Países en los que la mitad o más de las jurisdicciones han notificado cólera en los 12 meses anteriores.
«Zona de transmisión localizada»	Países en los que menos de la mitad de las jurisdicciones han notificado cólera en los 12 meses anteriores.
«Zona de presunta transmisión»	Países en los que no existe información fiable sobre la vigilancia y la presencia de cólera se basa en el dictamen de expertos.





3. "Recomendar la vacuna contra el cólera a los viajeros"

Categoría	Definición	Recomendación
«Zona de transmisión generalizada»	Países en los que la mitad o más de las jurisdicciones han notificado cólera en los 12 meses anteriores.	Viajeros a cualquier región de los países con transmisión generalizada.
«Zona de transmisión localizada»	Países en los que menos de la mitad de las jurisdicciones han notificado cólera en los 12 meses anteriores.	Viajeros a las jurisdicciones afectadas solo en los países con transmisión localizada.
«Zona de presunta transmisión»	Países en los que no existe información fiable sobre la vigilancia y la presencia de cólera se basa en el dictamen de expertos.	Viajeros a cualquier región de los países con transmisión presunta.



El **CÓLERA** **es una enfermedad que causa diarrea.**

Si no se trata. puede ser grave y causar la muerte por deshidratación.

Las bacterias del cólera se encuentran en las heces de las personas infectadas y se propaga a través del agua y los alimentos contaminados.

Es muy importante la prevención

Agua segura para beber y lavar alimentos:

Hervir al menos 1 minuto.

Tratar con cloro de uso doméstico
(2 gotas de lejía por cada litro de agua
y esperar 30 minutos antes de consumir).

Guardar siempre el agua tratada en un recipiente limpio y cubierto.

Siempre
junto con las precauciones
universales
de alimentos y agua
y la orientación sobre
la higiene de las manos.

Conclusiones y propuestas

- El cólera sigue siendo un importante problema de salud pública en muchos países.
- La notificación oficial de casos es muy inferior a los casos reales.
- Nuestro papel en prevención en viajeros es fundamental, tanto en la información como en la selección de candidatos a la vacunación.
- La intervención con medidas preventivas es eficaz.
- Contamos con avances recientes en investigación y vacunas, pero aún hay desafíos.

- Utilizar fuentes actualizadas.
- Armonizar las recomendaciones en CVI de SE.
- ¿Esquema consensuado de recomendación?
- ¿Material informativo común?

Recursos

ecdc EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL	https://www.ecdc.europa.eu/en/cholera
GLOBAL TASK FORCE ON CHOLERA CONTROL	https://www.gtfcc.org/
unicef	https://sites.unicef.org/cholera/
World Health Organization	https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cholera
CDC Centers for Disease Control and Prevention	https://www.cdc.gov/cholera/index.html
STOP CHOLERA Work Together. Stop Transmission. End Deaths.	https://www.stopcholera.org/

Bibliografía

- Gabutti, Giovanni et al. "Cholera, the Current Status of Cholera Vaccines and Recommendations for Travellers." Vaccines vol. 8,4 606. 14 Oct. 2020, doi:10.3390/vaccines8040606
- World Health Organization. Cholera. Available online: https://www.who.int/health-topics/cholera
- Centers for Disease Contol and Prevention. Cholera—Vibrio Cholerae Infection. Available online: https://www.cdc.gov/cholera/general/index.html
- Centers for Disease Contol and Prevention. Travellers' Health. Available online: https://wwwnc.cdc.gov/travel/diseases/cholera
- Rogelio López-Vélez, MD, PhD, DTM&H, Danilo Presotto, PhD, Cholera in travellers: improving vaccination guidance in Europe, Journal of Travel Medicine, Volume 28, Issue 1, January 2021, taaa209, https://doi.org/10.1093/jtm/taaa209
- European Centre for Disease Prevention and Control. Cholera. https://www.ecdc.europa.eu/en/cholera
- Ali, Mohammad et al. "Updated global burden of cholera in endemic countries." PLoS neglected tropical diseases vol. 9,6 e0003832. 4 Jun. 2015, doi:10.1371/journal.pntd.0003832
- Myron M. Levine, M.D., D.T.P.H,.Wilbur H. Chen, M.D., M.S. Vacunas Para Prevenir el Cólera. Sabin vaccine Institute. https://www.sabin.org/sites/sabin.org/files/levinecholeraspa_rev7.20.18.pdf
- Connor, Bradley A et al. "Cholera in travellers: a systematic review." Journal of travel medicine vol. 26,8 (2019): taz085. doi:10.1093/jtm/taz085.
- Weekly epidemiological record. 17 SEPTEMBER 2021, 96th YEAR 2021, No 37, 2021, 96, 445–460. http://www.who.int/wer
- World Health Organization. Cholera vaccines: WHO position paper – August 2017 Weekly epidemiological record; No 34, 2017, 92, 477–500. https://www.who.int/publications/i/item/cholera-vaccines-who-position-paper-august-2017
- Divya Ganesan, Sanjukta Sen Gupta, Dominique Legros. Cholera surveillance and estimation of burden of cholera. Vaccine, Volume 38, Supplement 1,2020,Pages A13-A17,ISSN 0264-410X, https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.07.036.
- UNICEF cholera website. https://www.unicef.org/topics/cholera
- STOP Cholera. Johns Hopkins University. https://www.stopcholera.org/
- Weil, Ana A et al. "Vibrio cholerae at the Intersection of Immunity and the Microbiome." mSphere vol. 4,6 e00597-19. 27 Nov. 2019, doi:10.1128/mSphere.00597-19
- WHO/UNICEF Joint Monitoring Programme for Water Supply, Sanitation and Hygiene (JMP).Progress on household drinking water, sanitation and hygiene 2000–2020: Five years into the SDGs.https://www.who.int/publications/i/item/9789240030848
- Holmgren, J. An Update onCholera Immunity and Current and Future Cholera Vaccines.Trop. Med.Infect. Dis.2021,6, 64.https://doi.org/10.3390/tropicalmed6020064
- Weil AA, Becker RL, Harris JB. 2019. Vibrio cholerae at the intersection of immunity and the microbiome. mSphere 4:e00597-19. https://doi.org/10.1128/mSphere.00597-19
- Jan Holmgren, Modern History of Cholera Vaccines and the Pivotal Role of icddr,b, The Journal of Infectious Diseases, Volume 224, Issue Supplement_7, 15 December 2021, Pages S742–S748, https://doi.org/10.1093/infdis/jiab423

¡Muchas gracias!