

Vigilancia ambiental y de aguas residuales

Resumen relativo al cólera

Versión preliminar, 6 de diciembre de 2024



En este documento se proporciona información sobre la vigilancia ambiental y de aguas residuales (VAAR) para la detección del patógeno *Vibrio cholerae* (*V. cholerae*), que provoca el cólera. No se incluyen otras especies de *Vibrio* ni cepas no patógenas de *V. cholerae*. Debe utilizarse junto con la guía que lo acompaña, "Vigilancia ambiental y de aguas residuales para la detección de uno o varios patógenos", que incluye información general y transversal (disponible [aquí](#)). Excepto en donde se cita un recurso distinto, la información se ha extraído de las fuentes de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos disponibles públicamente y vigentes al momento de redactar este documento.

La VAAR para la detección del cólera: aspectos principales

- En términos generales, no hay pruebas suficientes para determinar si la contribución de la VAAR es óptima para la vigilancia y respuesta ante el cólera. Es necesario seguir investigando.

Cuadro 1: Evaluación general de los principales criterios de la VAAR relativa a V. cholerae (con y sin alcantarillado)^{a, b}

Entorno	Evaluación categorial (EC)	Importancia para la salud pública	Aplicabilidad / Valor relativo	Viabilidad técnica	Viabilidad operativa	Aceptabilidad	Optimización	
	Solidez de la evidencia (SE)						Respuesta integrada a la enfermedad	VAAR multiobjetivo
Con alcantarillado	EC	[Alta]	[Alta]	[Alta]	[Alta]	[Alta]	[Alta]	[Alta]
	SE							
Sin alcantarillado	EC	No diferenciado en función del alcantarillado	[Alta]	[Alta]	[Alta]	[Alta]	[Alta]	[Alta]
	SE							

Clave:

1. Evaluación categorial (EC) de los criterios

Categoría	Código	Descripción
Alta	[Alta]	Se evalúa que el criterio se cumple al más alto nivel
Intermedia	[Intermedia]	Se evalúa que el criterio se cumple a un nivel intermedio (puede que no se cumplan todos los subcomponentes del criterio)
Baja	[Baja]	Se evalúa que el criterio se cumple a un nivel bajo
No es compatible	[No compatible]	Se evalúa que el criterio no es compatible
No aplica	[No aplica]	El criterio no aplica O BIEN no puede evaluarse debido a que no se cuenta con suficiente evidencia

2. Solidez de la evidencia (SE)

Grado de solidez de la evidencia	Código	Descripción
Sólida	[Sólida]	Pruebas coherentes de alta calidad, de múltiples estudios o contextos relevantes, a gran escala, durante un periodo prolongado; incluyen pruebas procedentes de programas, no solo de estudios de investigación o proyectos breves.
Moderadamente sólida	[Moderadamente sólida]	Se dispone de pruebas relevantes, pero no cumplen los criterios para la clasificación como "sólidas" ^c .
Insuficiente	[Insuficiente]	Las pruebas no son suficientes y es necesario realizar más estudios o evaluaciones.

^a En la guía "Vigilancia ambiental y de aguas residuales para la detección de uno o varios patógenos" se incluye una descripción más detallada de los criterios utilizados para evaluar la aplicabilidad de la VAAR para detectar un patógeno específico, así como los métodos utilizados para evaluarlos. La evaluación presentada en el cuadro 1 constituye un resumen a escala mundial; sin embargo, la evaluación a escala nacional puede diferir.

^b El término "entornos con alcantarillado" se refiere a sistemas cerrados de alcantarillado reticulado. El término "entornos sin alcantarillado" se refiere a los entornos que no "están alcantarillados", como los desagües abiertos y los puntos de muestreo comunitarios. En cuanto a los pequeños tanques sépticos individuales instalados en casas o edificios, no es viable muestrearlos individualmente y no se consideran aquí por separado. Hasta la fecha, la mayoría de las pruebas procedentes de la VAAR corresponden a entornos con alcantarillado reticulado, los cuales suelen ser entornos de ingreso alto. Sin embargo, los sistemas a los que tiene acceso gran parte de la población mundial son heterogéneos, sin alcantarillado, lo que repercute en la evaluación de las distintas categorías de VAAR.

^c La evidencia clasificada como "moderadamente sólida" cumple con uno o varios de los siguientes criterios: no procede de numerosos entornos; se refiere a un periodo corto; no existen pruebas procedentes de programas; los resultados no son coherentes o de alta calidad.

REDACCIÓN PRELIMINAR

Resumen

- El cólera es una enfermedad diarreica aguda que, si no se trata, puede ser mortal en cuestión de horas. Por lo tanto, es importante contar con información oportuna a nivel poblacional sobre las infecciones que **tenga aplicación práctica** por parte de las autoridades locales de salud pública.
- El agente causal, *V. cholerae* toxígeno de los serogrupos O1 y O139, sigue siendo un patógeno de **importancia mundial para la salud** y una prioridad de vigilancia. En todo el mundo se producen anualmente millones de casos de cólera, que provocan decenas de miles de muertes.
- La enfermedad se asocia principalmente a entornos de **ingreso bajo** que carecen de acceso a agua potable, saneamiento e higiene, y no usan dichos servicios. Por lo tanto, se prioriza mejorar los métodos de vigilancia en dichos contextos.
- En 2017 se puso en marcha una estrategia mundial de control del cólera, "Ending cholera: a global roadmap to 2030" (Acabar con el cólera: hoja de ruta mundial hasta 2030), con el objetivo de reducir las muertes por cólera en un 90%. Una vigilancia reforzada tiene el potencial de facilitar **el monitoreo y las medidas** para lograr ese objetivo.
- La VAAR para *V. cholerae* demuestra la **viabilidad técnica** de diversos métodos, incluidos los de cultivo y moleculares, con opciones de enriquecimiento, detección cuantitativa y cualitativa, y secuenciación. Sin embargo, existen limitaciones en cuanto a la interpretación para tomar medidas de salud pública debido a otras especies de *Vibrio* que se encuentran presentes naturalmente y a la necesidad de tener múltiples objetivos para confirmar la presencia del patógeno *V. cholerae* con potencial de causar cólera. Por lo tanto, se necesitan con urgencia estudios piloto de alta calidad con el fin de perfeccionar la VAAR para detectar *V. cholerae* y reducir las grandes lagunas de conocimientos existentes en diversos contextos.
- El valor de la VAAR para la detección de *V. cholerae* en cuanto a estimar la carga de morbilidad y de infección está **limitado por el reservorio ambiental autóctono** del patógeno. Es necesario utilizar cebadores y sondas para los genes de virulencia (por ejemplo, el gen de la toxina) para aumentar el valor de la VAAR para la detección de *V. cholerae*, pero teniendo en cuenta que el gen de la toxina puede estar presente en especies de *Vibrio* no coléricas.
- Hay **muy poca experiencia práctica a nivel mundial** en la utilización de programas de VAAR para alcanzar los objetivos de vigilancia del cólera en contextos operativos, y los trabajos realizados hasta la fecha se limitan a estudios piloto e investigaciones.
- Las respuestas de la VAAR se circunscriben al ámbito geográfico y al nivel sistémico, y no son específicas para cada paciente. En teoría, podrían incluir la promoción de la primovacunación y la vacunación de refuerzo, el establecimiento de centros de tratamiento del cólera (CTC) o puntos de rehidratación oral, la mejora de la vigilancia de los síntomas y el fomento de buenas prácticas de agua, saneamiento e higiene (WASH) a través de la educación.

Contenido

1.	Información general	1
1.1.	El patógeno, la enfermedad conexas y los factores de riesgo.....	1
1.2.	Carga mundial, distribución geográfica y estacionalidad.....	1
1.3.	Vías de transmisión	1
1.4.	Hospedadores zoonóticos y posibles reservorios	1
1.5.	Potencial pandémico para el ser humano.....	2
2.	<i>V. cholerae</i> y las aguas residuales y ambientales	3
2.1.	Posibles vías de entrada a las aguas residuales y ambientales.....	3
2.2.	Persistencia de <i>V. cholerae</i> objetivo en las aguas residuales y el ambiente.....	3
2.3.	Experiencia de VAAR relativa a <i>V. cholerae</i>	4
3.	Vigilancia del cólera.....	5
3.1.	Vigilancia y respuesta generales contra <i>V. cholerae</i>	5
3.2.	Sistemas de vigilancia y fuentes de datos existentes.....	5
4.	Objetivos de la VAAR y medidas de salud pública relacionadas	8
4.1.	VAAR ordinaria relacionada con <i>V. cholerae</i>	8
4.2.	VAAR ágil relacionada con <i>V. cholerae</i>	8
4.3.	Posibles medidas de salud pública derivadas de la adición de la VAAR relacionada con la <i>V. cholerae</i>	9
5.	Consideraciones metodológicas adicionales sobre la VAAR relativa a <i>V. cholerae</i>	10
5.1.	Métodos de muestreo	10
5.2.	Métodos de laboratorio	10
5.3.	Informes y comunicaciones	11
5.4.	Aceptabilidad de la VAAR relativa a <i>V. cholerae</i>	12
6.	Vigilancia integrada y consideraciones sobre la VAAR multiobjetivo.....	13
6.1.	Integración de la VAAR relativa a <i>V. cholerae</i> en la vigilancia y la respuesta frente a <i>V. cholerae</i> ya existentes	13
6.2.	Integración de la VAAR multiobjetivo con la relativa a <i>V. cholerae</i>	13
7.	Principales vacíos de conocimientos y esferas en las que se recomienda priorizar la investigación aplicada	14
	Referencias.....	15

1. Información general

1.1. El patógeno, la enfermedad conexas y los factores de riesgo

Vibrio cholerae es una especie de bacteria gram negativa de la que algunas cepas son patógenas para el ser humano. La diarrea líquida aguda es el síntoma típico de la infección por *V. cholerae* de los serogrupos toxígenos O1 y, con menor frecuencia, O139. El linaje de *V. cholerae* del serogrupo O1 El Tor (7PET) ha sido particularmente patógeno. Los síntomas suelen ser autolimitados y se mantienen durante algunos días. Puede producirse una deshidratación grave, que a su vez puede requerir hospitalización e incluso provocar la muerte. El tratamiento incluye rehidratar rápidamente al paciente para reducir el riesgo de muerte. Estos síntomas de gastroenteritis aguda están asociados a diversas causas y no son específicos de *V. cholerae*. Por lo tanto, la confirmación de un diagnóstico de cólera se realiza únicamente tras el análisis clínico de los casos sospechosos de cólera mediante cultivo y/o reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con muestras de heces o frotis rectales.

1.2. Carga mundial, distribución geográfica y estacionalidad

La actual (séptima) pandemia de cólera se ha mantenido activa desde la década de 1960. Los informes sobre la situación de la OMS señalaron que, en 2022, más de 30 países, entre ellos varios en los que no se habían presentado casos en por lo menos tres años, experimentaron grandes resurgimientos de brotes de cólera.

Existen importantes factores climáticos, estacionales y ambientales que se asocian a un mayor riesgo de brotes de cólera. La temperatura es un factor clave, ya que las zonas geográficas con climas más cálidos, así como los periodos más cálidos del año y los años de El Niño, están más estrechamente asociados al aumento de los brotes de cólera. Los grandes acontecimientos que ponen en peligro a los sistemas de WASH (por ejemplo, fenómenos climáticos como inundaciones y vientos fuertes, o acontecimientos traumáticos como guerras y desplazamientos) están estrechamente asociados a los brotes de cólera en las zonas climáticas tropicales y subtropicales.

1.3. Vías de transmisión

Dado que *V. cholerae* se propaga por vía fecal-oral, principalmente a través del agua y los alimentos contaminados, las actividades de control de la transmisión de *V. cholerae* se centran en el acceso a agua, saneamiento e higiene (WASH) y el uso de tales servicios, en programas de seguridad alimentaria y en el uso selectivo de vacunas.

1.4. Hospedadores zoonóticos y posibles reservorios

El ser humano es el principal hospedador natural de las cepas patógenas de *V. cholerae* que causan los síntomas del cólera. La enfermedad sintomática solo está asociada a un subconjunto de cepas de *V. cholerae* que pueden existir en el ambiente. Las especies de *Vibrio* patógenas y no patógenas para el ser humano pueden estar presentes de forma natural en sistemas acuáticos salobres, tanto suspendidas en

el agua como adheridas a algas, zooplancton y otros animales acuáticos, y estas pueden infiltrarse en alcantarillas bajas, zanjas de desagüe y ríos. Esta presencia ambiental generalizada de especies de *Vibrio* estrechamente relacionadas es un factor agravante para la VAAR, ya que puede suponer una complicación a la hora de utilizarla para recopilar datos sobre el cólera dentro de una comunidad que se ha asociado con la enfermedad. Además, la detección de *V. cholerae* toxígeno en muestras ambientales no indica necesariamente que se estén produciendo casos clínicos en las comunidades asociadas¹, ya que la bacteria puede alojarse en el ambiente sin que haya una infección en curso. El cólera solo está asociado a una pequeña proporción de las muchas especies y serotipos de *V. cholerae* que existen en el medio ambiente. Por lo tanto, para que tenga repercusión desde el punto de vista de la salud, la VAAR relacionada con *V. cholerae* debe llevarse a cabo de modo que se intente identificar si en la comunidad está presente el cólera por patógenos que circulan localmente, y no simplemente si está presente el patógeno.

1.5. Potencial pandémico para el ser humano

V. cholerae tiene una elevada carga de morbilidad, puede causar la muerte de personas por lo demás sanas, especialmente las jóvenes, causa brotes frecuentes y recurrentes en muchas zonas y puede reaparecer en zonas sin brotes. Debido a la transmisión fecal-oral, la enfermedad puede provocar brotes repetidos en cualquier zona que carezca de WASH adecuados.

2. *V. cholerae* y las aguas residuales y ambientales

2.1. Posibles vías de entrada a las aguas residuales y ambientales

La bacteria toxígena *V. cholerae* se dispersa a través de las heces y el vómito en las aguas residuales y ambientales. El patógeno puede detectarse fácilmente en muestras de laboratorio de heces de personas infectadas durante aproximadamente 1 a 10 días después de la infección.

Algo que es de particular importancia para la VAAR es que *V. cholerae* también puede estar presente de forma natural y replicarse en aguas ambientales (en ausencia de heces o vómito de personas infectadas). Por lo tanto, en teoría, *V. cholerae* puede entrar en los sistemas de aguas residuales desde aguas naturales que ingresan como afluencias e infiltraciones en el sistema de aguas residuales tanto de forma prevista (sistemas combinados de aguas pluviales y de alcantarillado) como imprevista (sistemas no combinados). Factores como temperaturas cálidas, salinidades relativamente altas, mareas altas y precipitaciones elevadas pueden, en teoría, aumentar dichos riesgos.

En las infecciones sintomáticas, los síntomas pueden tardar hasta 5 días en hacerse evidentes. El patógeno puede desprenderse en grandes cantidades en las heces de pacientes sintomáticos, de 10.000 millones a 1 billón de *V. cholerae* cultivables por litro desde el inicio de los síntomas, y la excreción continúa por 1 a 2 semanas.

La mayoría de las infecciones por *V. cholerae* (aproximadamente el 80%) son asintomáticas y solo 1 de cada 10 personas infectadas experimenta síntomas lo suficientemente graves como para acudir a centros de salud. El desprendimiento es mucho menor en el caso de personas asintomáticas: se excretan aproximadamente 1.000 *V. cholerae* cultivables por litro de heces, y solo es detectable por medios ordinarios durante aproximadamente un día.

²Estos factores indican que las infecciones pueden propagarse rápidamente antes de que los casos de cólera se confirmen en laboratorio; y que incluso cuando ya se hayan confirmado lo más probable es que no se documenten la mayoría de las infecciones y los casos de enfermedad leve.

2.2. Persistencia de *V. cholerae* objetivo en las aguas residuales y el ambiente

El patógeno *V. cholerae* tiene una persistencia moderada en las aguas residuales, y puede detectarse de forma ordinaria en aguas residuales sin tratar y en aguas ambientales contaminadas con residuos fecales humanos. Como ya se ha señalado, *V. cholerae* también puede habitar y reproducirse de forma natural en el medio ambiente, especialmente en aguas salobres cálidas de zonas tropicales, y puede sobrevivir por muchas semanas en aguas dulces y marinas, incluso fuera de sus condiciones óptimas de crecimiento ³.

Dados los numerosos biotipos, serogrupos y subtipos de *V. cholerae* que pueden estar presentes y detectarse, y al haber una presencia variada de los genes clave que caracterizan a una cepa relevante para un brote, la interpretación de los resultados de la VAAR constituye una tarea difícil. Dado que los genes objetivo pueden estar presentes en diferentes células, con el fin de mejorar la potencial utilidad de la VAAR relativa a *V. cholerae*, el cultivo de colonias aisladas individuales puede ir seguido de la

caracterización genética por PCR para dilucidar si todos los genes clave están presentes en la misma colonia aislada.

Aunque el cultivo de *V. cholerae* es muy importante como parte de la VAAR para determinar si las colonias aisladas individuales contienen los genes que las convierten en agentes patógenos, existe una complicación al aislar y detectar *V. cholerae* en aguas residuales sin tratar y aguas ambientales debido a que el patógeno puede entrar en un estado fisiológico inactivo "viable pero no cultivable". En este estado, las bacterias no son recuperables mediante los métodos de cultivo habituales.

2.3. Experiencia de VAAR relativa a *V. cholerae*

Se ha demostrado teóricamente el potencial de uso de la VAAR en relación con *V. cholerae*, pero, hasta la fecha, se ha limitado en gran medida a proyectos de investigación, sobre todo con un objetivo de vigilancia ambiental para evaluar los riesgos potenciales de infección por exposición al agua, en lugar de como un objetivo de VAAR.⁴⁻⁸ El Grupo Especial Mundial de Lucha contra el Cólera sostuvo una breve discusión sobre la VAAR con fines de vigilancia de enfermedades de comunidades, pero no recomendó su uso de forma sistemática por ahora¹. Se han propuesto ejemplos de posibles esferas de interés para investigar⁹.

3. Vigilancia del cólera

3.1. Vigilancia y respuesta generales contra *V. cholerae*

A pesar de los decenios de investigación y una comprensión cada vez mayor de la enfermedad, la predicción de casos y brotes y la optimización de la contención siguen suponiendo un reto. La vigilancia aún es fundamental para proporcionar datos fiables y oportunos sobre la circulación del *V. cholerae* patógeno para el ser humano en la población. Entre las principales características de *V. cholerae* que resultan de interés para los programas de vigilancia figuran las siguientes:

- El patógeno se encuentra de forma natural en aguas salobres de zonas tropicales.
- Pueden surgir casos en cualquier zona en la que se introduzca el patógeno o donde este sea endémico si se carece de servicios WASH adecuados, debido a las vías de transmisión fecal-oral y ambiental.
- La proporción de serotipos toxígenos que proliferan en ambientes salobres es mayor en los climas tropicales.
- La principal vía de transmisión es el agua contaminada y, en menor medida, los alimentos. La transmisión directa entre personas y por fómites es relativamente poco común debido a que la dosis infecciosa media del patógeno es elevada.
- Existen vacunas precalificadas por la OMS. Por lo general, sólo se utilizan de forma selectiva, y no en toda la población; por ejemplo, dirigidas a grupos de mayor riesgo, trabajadores, viajeros y poblaciones de zonas con alta incidencia de la enfermedad. En los últimos años, y en la actualidad, el suministro mundial de vacunas ha estado muy reducido debido a su uso en brotes (vacunación reactiva), lo que ha dejado pocas vacunas disponibles para las campañas de vacunación preventiva.

3.2. Sistemas de vigilancia y fuentes de datos existentes

El Grupo Especial Mundial de Lucha contra el Cólera facilita la referencia normativa mundial para las actividades de vigilancia actuales (<https://www.gtfcc.org/resources/>), que incluye recomendaciones mínimas para el monitoreo sistemático y la detección de brotes, y ofrece estrategias de vigilancia adaptativa para la aplicación de las funciones básicas de conformidad con la situación local presente. Sin embargo, muchos países enfrentan dificultades relativas a la vigilancia para la preparación, respuesta y prevención del cólera, y aunque existen pruebas rápidas, estas tienen limitaciones con respecto a su sensibilidad².

A continuación se enumeran los propósitos de las pruebas de laboratorio para la vigilancia de la salud pública en relación con *V. cholerae*, que incluyen el examen de muestras de heces de personas con diarrea líquida aguda mediante pruebas de diagnóstico rápido, detección basada en cultivos y PCR cuantitativa, de acuerdo con el perfil de producto recientemente desarrollado para las pruebas moleculares.

- Confirmar los casos de cólera y fundamentar una intervención multisectorial con el fin de controlar la propagación.

- Comprender la transmisión y la carga de morbilidad para orientar el uso preventivo de la vacuna anticolérica oral.
- Evaluar la eficacia de las intervenciones, como la vacunación y los programas de WASH, tanto en zonas donde la bacteria sigue siendo endémica como en donde hay brotes activos.
- Identificar los genes de resistencia a los antimicrobianos portados por las bacterias *V. cholerae* presentes.
- Identificar los genes de la toxina del cólera y los tipos de secuencia de los patógenos presentes para ayudar a comprender su importancia para la salud pública, incluido el potencial epidémico, el linaje y las vías de transmisión asociadas.
- La PCR puede detectar *V. cholerae* con potencial epidémico si la prueba incluye genes objetivo específicos para los serogrupos (es decir, antígenos O1 o O139) y los genes de la toxina del cólera (por ejemplo, *ctxA*).
- Detectar la aparición de la bacteria en países donde no es endémica, para dar lugar a una respuesta rápida que controle dicha aparición.
- Identificar los casos importados por personas de países endémicos a países que no lo son.
- El Grupo Especial Mundial de Lucha contra el Cólera fomenta la secuenciación del genoma completo para una mejor caracterización en algunas situaciones (por ejemplo, casos confirmados de origen desconocido), con el fin de proporcionar información más detallada para identificar definitivamente el *V. cholerae* epidémico. Mediante el análisis de los datos de secuencias se pueden detectar los mismos genes objetivo (por ejemplo, para el antígeno O1 o el gen *ctxA*); sin embargo, la información genética adicional revela los linajes evolutivos, los tipos de secuencia epidémicos, la resistencia emergente, y proporciona conocimientos sobre los patrones de transmisión global.

Este enfoque convencional de vigilancia de la salud pública tiene sus limitaciones:

- En situaciones en las que las personas tienen infecciones leves o son portadoras asintomáticas, no tendrán motivos para ir a someterse a las pruebas, por lo que esos casos solo pueden captarse mediante muestreos amplios de heces, estudios serológicos u otros métodos no convencionales. Por ejemplo, el estudio serológico intensivo durante el brote de cólera de Haití en 2011 reveló que la tasa de infección era de aproximadamente tres veces la tasa de transmisión clínica¹⁰.
- En la fase inicial de un brote es posible que no se soliciten las pruebas adecuadas basadas en cultivos o que no se disponga de los reactivos necesarios, lo que impide la confirmación de los casos en el laboratorio. Del mismo modo, existen limitaciones en el suministro de pruebas de diagnóstico rápido por fuera del sistema Gavi, y las pruebas PCR aún no están tan extendidas.
- Puede pasar cierto tiempo desde que se produce una infección hasta que se observan los síntomas, se recogen muestras de heces y se confirma la presencia de *V. cholerae*, lo que provoca un desfase entre la infección y la implementación de medidas, periodo durante el cual la persona infectada puede contagiar a otras.
- Existen dificultades en la cadena de suministro de los medios de transporte de muestras de heces que pueden afectar la capacidad de transferir muestras de forma eficaz a los laboratorios.
- El uso de antibióticos por parte de los pacientes antes de la toma de muestras de heces podría reducir la sensibilidad de los métodos basados en cultivos.
- Incluso utilizando pruebas de diagnóstico rápido, el tiempo necesario para examinar múltiples casos sospechosos e identificar la probable aparición de un brote podría ocasionar un desfase entre la

infección y la implementación de medidas, sobre todo teniendo en cuenta la sensibilidad moderada de las pruebas de diagnóstico rápido y la falta de orientaciones operativas sobre su despliegue rápido cuando surgen casos sospechosos.

- A algunos países les preocupa el posible estigma asociado a la notificación de casos y brotes de "cólera" y, por tanto, prefieren notificar casos de "diarrea líquida aguda" en lugar de cólera.

REDACCIÓN PRELIMINAR

4. Objetivos de la VAAR y medidas de salud pública relacionadas

Ha de tenerse en cuenta que la VAAR siempre se valora en el contexto de la vigilancia local y multimodal, la cual debe ser integrada y complementar otros datos disponibles para proporcionar información que permita actuar (no aislada). Para que pueda considerarse su implementación, la VAAR debe tener la capacidad de aportar un valor adicional en el contexto local.

4.1. VAAR ordinaria relacionada con *V. cholerae*

En lugares con reducida capacidad de vigilancia (por ejemplo, con poca disponibilidad de pruebas de diagnóstico rápido), la VAAR ordinaria relacionada con *V. cholerae* podría teóricamente usarse para la alerta temprana de brotes mediante la detección de la presencia de personas portadoras asintomáticos o con infecciones leves en la comunidad que no acuden a los centros de atención sanitaria, o que acuden a los centros de atención sanitaria pero no se detectan debido a defectos en la vigilancia, síntomas atípicos u otros motivos.

La **VAAR ordinaria** abarca un muestreo constante en los mismos lugares y con métodos invariables.

En teoría, la VAAR también puede utilizarse para obtener pruebas de la transmisión continua entre brotes, lo que podría fundamentar el uso preventivo de las intervenciones de WASH y las vacunaciones.

En los países sin brotes activos de cólera o en los que no se han detectado casos en 3 o más años, las detecciones de *V. cholerae* toxígeno mediante VAAR en concentraciones drásticamente diferentes a las de referencia habituales podrían dar lugar a una investigación más profunda y a intervenciones de salud pública.

En consonancia con los métodos utilizados para el seguimiento de las detecciones de la bacteria en muestras de heces, la detección por PCR y, si se justifica, la secuenciación de los genes de *V. cholerae* de colonias aisladas cultivadas a partir de aguas residuales, podrían posibilitar la caracterización de los serotipos y linajes en circulación y la realización de análisis filogenéticos para obtener información sobre la transmisión espaciotemporal y, por tanto, orientar las estrategias de control.

4.2. VAAR ágil relacionada con *V. cholerae*

En los lugares que tienen una capacidad de vigilancia limitada y donde se hacen muestreos mediante una VAAR ordinaria, existe un caso teórico de uso de VAAR durante los brotes para orientar las respuestas señaladas anteriormente.

Una VAAR ágil consiste en una vigilancia limitada en el tiempo que se pone en marcha debido a un desencadenante específico y es distinta a la VAAR ordinaria. Implica el establecimiento de nuevas actividades limitadas en el tiempo o cambios intencionados en el programa de VAAR existente; por ejemplo, tomar muestras con más frecuencia o en lugares diferentes, reducir el tiempo de obtención de los resultados o realizar análisis nuevos o diferentes.

4.3. Posibles medidas de salud pública derivadas de la adición de la VAAR relacionada con la *V. cholerae*

Las medidas de salud pública en respuesta a los brotes de cólera incluyen:

- Las respuestas a la detección de *V. cholerae* toxígeno pueden incluir la promoción de la primovacunación y la vacunación de refuerzo, el establecimiento de CTC o puntos de rehidratación oral, la mejora de la vigilancia de los síntomas y el fomento de buenas prácticas de WASH, entre ellas, medidas básicas como la cloración de los suministros de agua.
- Los resultados de la VAAR podrían utilizarse para informar las respuestas de vacunación, las intervenciones y las iniciativas de sensibilización.

La utilidad de la VAAR para detectar *V. cholerae* puede ser teóricamente diferente según la incidencia del patógeno en la comunidad de interés. Sin embargo, hasta la fecha no se han documentado aplicaciones de la VAAR relativa al cólera en el ámbito de la salud pública.

Para los países que han estado libres de cólera durante tres o más años y que tienen acceso universal a WASH, es posible que no se considere justificada una VAAR relativa a *V. cholerae* continua si ya existe una vigilancia idónea (lo que incluye el acceso a las pruebas de diagnóstico rápido y su uso).

Dependiendo de si un brote ha sido confirmado por la unidad de vigilancia, la VAAR podría, en teoría, ser útil en el futuro en contextos con altas cargas de morbilidad o brotes activos y donde la vigilancia de salud pública convencional no sea idónea para la detección de *V. cholerae*. Para ello se requiere una capacidad de respuesta ágil para analizar las heces de todas las personas —o de un subconjunto de ellas— que presenten síntomas, o de emplear métodos adaptables para el análisis de las heces. Si la VAAR puede proporcionar datos adicionales a escala comunitaria para cubrir las lagunas de datos de la vigilancia convencional de la salud pública, o bien si puede utilizarse en zonas en las que aún no se ha confirmado un brote para predecir su propagación, puede tener un valor añadido como medida provisional en el proceso de mejora de la vigilancia. Además, la VAAR puede ser una herramienta útil para comprender la distribución espacial y seguir las tendencias a lo largo del tiempo⁶.

Estas pruebas podrían ayudar a orientar y evaluar las intervenciones, como las iniciativas de WASH y la vacunación, así como a determinar el grado de arraigo de la enfermedad en la población. También podrían ser útiles en entornos con poblaciones desplazadas o poblaciones en las que los servicios de WASH se han visto afectados negativamente por desastres naturales o conflictos.

5. Consideraciones metodológicas adicionales sobre la VAAR relativa a *V. cholerae*

Esta sección debe leerse junto con las consideraciones metodológicas generales incluidas en el apartado 5 de la guía "Vigilancia ambiental y de aguas residuales relativa a uno o varios patógenos: orientaciones para su priorización, implementación e integración" (disponible [aquí](#)). No existe ningún documento normativo global sobre la VAAR relativa al *V. cholerae* patógeno ni un proceso u orientación establecidos. Se ha tratado brevemente el tema¹, y se han publicado ejemplos de aplicaciones satisfactorias de VAAR con fines de investigación⁴⁻⁸. Ni los CDC ni la OMS disponen actualmente de un protocolo estandarizado para la detección de *V. cholerae* mediante la VAAR.

5.1. Métodos de muestreo

No hay consideraciones especiales para el muestreo más allá de las utilizadas para el muestreo microbiológico convencional comprendido en el monitoreo ambiental y la VAAR. Sin embargo, *V. cholerae* debe almacenarse y transportarse a temperatura ambiente, ya que los microorganismos son menos cultivables si se enfrían a temperaturas de refrigeración (como 4 °C). Además, como ocurre con la mayoría de los métodos de muestreo, es preferible no congelar las muestras para su transporte, sobre todo si se busca aislar el microorganismo mediante cultivo. Se han utilizado con éxito diversos métodos de muestreo, como las muestras líquidas convencionales tomadas de forma puntual (simples), las muestras compuestas, las muestras pasivas o de trampa (por ejemplo, hisopos de Moore) y la ultrafiltración, y existe la posibilidad de realizar pruebas de detección de bacteriófagos específicos de *V. cholerae* como parte del seguimiento de fuentes microbianas^{7,8,11-13}. Sin embargo, no se ha establecido un método estándar o preferido.

5.2. Métodos de laboratorio

Se necesitan métodos de laboratorio para la detección y caracterización precisas del *V. cholerae* patógeno en las matrices de muestras de la VAAR. Las pruebas de VAAR para la detección de *V. cholerae*, al igual que las pruebas clínicas, pueden consistir en pruebas basadas en cultivos. La identificación presunta de *V. cholerae* requiere un cultivo en agar selectivo específico para *Vibrio*, seguido de pruebas de seroaglutinación con antisueros específicos para O1 y O139 a partir de una colonia aislada. Este enfoque es suficiente para la identificación del cólera en una muestra humana cuando se combina con la aparición de síntomas de cólera y se tiene en cuenta la información epidemiológica, y resulta viable ya que las personas generalmente no están infectadas de forma simultánea con múltiples especies de *Vibrio* (es decir, solamente es necesario analizar una colonia aislada). Como alternativa a los métodos basados en el cultivo, o para complementarlos, puede usarse la PCR para confirmar la presencia de *V. cholerae* en muestras clínicas, y puede proporcionar información adicional sobre el potencial epidémico del patógeno si se incluye un gen de la toxina del cólera como objetivo en el ensayo (por ejemplo, *rfbO* y *ctxA*, respectivamente). La secuenciación es necesaria para relacionar definitivamente una muestra aislada o cultivo puro con el cólera de la séptima pandemia.

Es probable que las muestras de VAAR contengan poblaciones mixtas de especies de *Vibrio*. Debido a esto, la aplicación de los enfoques clínicos basados en cultivos que se consideran métodos de referencia para las muestras de VAAR presenta dificultades técnicas y de viabilidad:

- Los cultivos seguidos de pruebas bioquímicas y serológicas por sí solos carecen de especificidad. Por ejemplo, no es posible diferenciar el *V. cholerae* O1 no toxígeno del *V. cholerae* O1 toxígeno.
- Los medios selectivos para *Vibrio* producen colonias idénticas para diversas especies de *Vibrio*. Sería necesario hacer pruebas PCR en una cantidad potencialmente alta de colonias presuntivas para confirmar la presencia de *V. cholerae* toxígeno. Este enfoque, junto con la secuenciación de las colonias aisladas, proporcionaría la confirmación más definitiva de la presencia de *V. cholerae* toxígeno; sin embargo, podría tener costos prohibitivos y ser difícil de aplicar desde el punto de vista logístico.

Se han utilizado con éxito diversos métodos de extracción y concentración para realizar pruebas de cultivo y moleculares en muestras ambientales^{7,8,11-13}. Sin embargo, al igual que en el caso del muestreo, no existe ningún método estándar o preferido publicado que se haya convertido en el modelo de referencia para detectar *V. cholerae* en muestras de la VAAR. Cabe señalar que la mayor parte de las investigaciones realizadas hasta la fecha se han llevado a cabo mediante cultivos seguidos de métodos moleculares.

Con un enfoque molecular independiente del cultivo (es decir, la realización de una PCR o secuenciación de amplicones en muestras de aguas residuales sin tratar o concentradas), se evitarían problemas con la detección de bacterias de *V. cholerae* que entren en un estado viable pero no cultivable en el medio ambiente y reduciría significativamente la carga de análisis de colonias aisladas. Sin embargo, los enfoques que no llevan a cabo cultivos no sirven para la confirmación de *V. cholerae* toxígeno, ya que se necesitan varios genes objetivo en una colonia o cultivo puro y estos objetivos pueden existir de forma independiente en diferentes especies de *Vibrio*, y, posiblemente, estar presentes en una sola muestra de VAAR. Las dificultades anteriores se verán acentuadas en las muestras de VAAR que cuenten con importantes factores ambientales adicionales, ya que a menudo están presentes en el medio ambiente otras especies de *Vibrio*, entre ellas, linajes no toxígenos de *V. cholerae* O1 y especies de *Vibrio* no cólericas que contienen el gen de la toxina.

Para poder llevar a la práctica la utilidad de la PCR directa, sería necesario establecer un nivel sistemático "de referencia" o "de base" de los objetivos de la PCR durante los periodos en que no hay un brote activo, por lugar de vigilancia, y determinar si se observan aumentos apreciables de los objetivos de la PCR directa durante un brote y si estos se correlacionan con casos clínicos. Por lo tanto, en esta etapa es preferible la confirmación de genes múltiples y la secuencia a partir de una colonia aislada para el *V. cholerae* toxígeno y el cólera de interés por su potencial epidémico. Sin embargo, en lugares donde no suelen detectarse genes toxígenos y de virulencia, su hallazgo puede ser de interés para la salud pública y, por lo tanto, puede desencadenar análisis investigativos de seguimiento. En algunos contextos puede ser útil hacer pruebas para detectar objetivos diferentes a los utilizados para la detección clínica (por ejemplo, genes de islas de patogenicidad).

5.3. Informes y comunicaciones

Los datos que surgen de la VAAR son más útiles cuando se utilizan con otros datos.

Los resultados de la VAAR para el *V. cholerae* patógeno son más fáciles de interpretar en el contexto de sistemas de saneamiento eficaces donde circulan solo o mayoritariamente heces humanas (por ejemplo, sistemas de aguas residuales con alcantarillado), y son más difíciles de interpretar cuando se trata de aguas ambientales, ya que pueden contener altos niveles de especies de *Vibrio* genéticamente similares.

5.4. Aceptabilidad de la VAAR relativa a *V. cholerae*

Al tratarse de una muestra conjunta de la población, la VAAR no identifica a las personas. No parece haber ningún problema específico relacionado con cuestiones éticas o de aceptabilidad en cuanto a la VAAR a nivel poblacional para la detección de *V. cholerae* u otros patógenos gastrointestinales. Sin embargo, la respuesta a los brotes de cólera suele ser de carácter sensible y preocupante, por lo que puede provocar miedo, estigmatización y consecuencias económicas en las zonas donde las pruebas de *V. cholerae* arrojan resultados positivos. Dadas estas sensibilidades en torno al registro de casos de cólera en algunos lugares, para integrar los datos de la VAAR y los datos clínicos sobre el cólera se necesitarán alianzas estrechas y de confianza entre las partes que obtienen los datos clínicos y aquellas que generan los de la VAAR. Las cuestiones transversales de ética se abordan en el documento general sobre la VAAR.

6. Vigilancia integrada y consideraciones sobre la VAAR multiobjetivo

6.1. Integración de la VAAR relativa a *V. cholerae* en la vigilancia y la respuesta frente a *V. cholerae* ya existentes

- Hay poca experiencia práctica en lo que respecta a la incorporación de la VAAR relativa a *V. cholerae* a la vigilancia integrada, y sigue siendo un aspecto que requiere más investigación.
- Una mejor integración de la gestión, el intercambio y la bioinformática de datos podría permitir un acceso más oportuno y una mayor facilidad de interpretación de los datos procedentes de la VAAR, junto con otra información relevante para tomar medidas de salud pública.

6.2. Integración de la VAAR multiobjetivo con la relativa a *V. cholerae*

- Hay poca experiencia práctica en lo que respecta a la incorporación de la VAAR relativa a *V. cholerae* a la VAAR multiobjetivo, y sigue siendo un aspecto que requiere más investigación.
- Las zonas geográficas con mayor probabilidad de representar una prioridad para la VAAR relativa a *V. cholerae* coinciden con las de la VAAR relativa al poliovirus. Además, ambos patógenos son prevenibles mediante vacunación (aunque la protección, de 3 a 5 años con dos dosis, es de corta duración en comparación con la vacunación contra la poliomielitis), y su incidencia está estrechamente relacionada con lagunas en la cobertura de WASH. Por lo tanto, es probable que se presenten oportunidades para aprovechar e integrar los dos patógenos en los programas de VAAR. No obstante, la frecuencia de muestreo para que la VAAR proporcione una alerta temprana de los brotes de cólera debería ser, como mínimo, semanal, debido a la rápida propagación de la enfermedad en las zonas donde se presenta la circulación local.
- Tanto las muestras simples como las pasivas o de trampa pueden utilizarse como parte de la VAAR para detectar *V. cholerae* y, por lo tanto, los flujos de trabajo de dicha vigilancia deberían poder integrarse en cierta medida con la VAAR para la detección de otros patógenos.
- Es necesario seguir investigando para saber qué otros patógenos pueden concentrarse junto con *V. cholerae*, y cómo los ensayos para detectar o secuenciar *V. cholerae* a partir de muestras de la VAAR pueden llevarse a cabo conjuntamente con ensayos para otros patógenos.

7. Principales vacíos de conocimientos y esferas en las que se recomienda priorizar la investigación aplicada

Existen varias esferas en las que se debería priorizar la investigación aplicada para avanzar en la aplicación práctica de la VAAR relativa al cólera. A continuación se enumeran los principales ámbitos en los que existen vacíos de conocimientos y en los que se recomienda la investigación aplicada:

- La viabilidad y las aplicaciones de salud pública en contextos que no están bien estudiados, como los países de ingreso bajo y los entornos sin alcantarillado. Un ejemplo de ello es la amplia variedad de entornos sin alcantarillado, en contextos de ingresos medianos bajos, en los que el muestreo a nivel poblacional supone una tarea difícil.
- Estrategias para el diseño de VAAR con ensayos dirigidos a los serotipos toxicógenos O1 (y O139) de *V. cholerae* que eliminen la influencia de *V. cholerae* ambientales y otras especies de *Vibrio* que no se desprenden de las personas infectadas pero que están presentes en el medio ambiente, o que se amplifican en el medio ambiente después de su desprendimiento, con el fin de superar las dificultades a la hora de relacionar los resultados de la VAAR con la infección en las poblaciones. Esta cuestión debería abordarse en estudios de viabilidad sólidos sobre el valor para la salud pública de la VAAR para la alerta temprana del cólera.
- El valor de los análisis moleculares directos en lugar de cultivar primero *V. cholerae*, tanto en relación con la sensibilidad como al observar que los factores de virulencia pueden estar dispersos entre diferentes poblaciones bacterianas en lugar de encontrarse dentro de una célula en particular.
- El valor añadido que, en el contexto, aportan la VAAR ordinaria y la VAAR ágil a las prioridades actuales de vigilancia del cólera teniendo en cuenta la diseminación ambiental.
- Los recursos necesarios para la puesta en marcha y el mantenimiento de una VAAR ordinaria y una VAAR ágil relativa a *V. cholerae*.
- La combinación con otros objetivos, en particular si son necesarios los métodos basados en cultivos para *V. cholerae* primero, pero no para otros objetivos.

Referencias

Información general:

La información general sobre el cólera se ha extraído de las orientaciones de fuente abierta de los CDC y la OMS, que deben consultarse para obtener el resumen de pruebas aprobado más actualizado:

- OMS. Cólera. OMS: Notas descriptivas. 2024. Consultado el 3 de diciembre de 2024. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cholera>
- Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) "About Cholera". 2024. Consultado el 3 de diciembre de 2024. <https://www.cdc.gov/cholera/about/index.html>

La bibliografía citada es la siguiente:

1. Grupo Especial Mundial de Lucha contra el Cólera. "Environmental Surveillance for Cholera Control, Technical Note". Publicado en línea en octubre de 2022.
2. Nelson E. J., Grembi J. A., Chao D. L. et al. "Gold Standard Cholera Diagnostics Are Tarnished by Lytic Bacteriophage and Antibiotics". Carroll K. C. (ed.) Journal of Clinical Microbiology. 2020; vol. 58, núm. 9, art. e00412-20. doi:10.1128/JCM.00412-20
3. Almagro-Moreno S., Taylor R. K. "Cholera: Environmental Reservoirs and Impact on Disease Transmission". Atlas R. M. (ed.). Microbiology Spectrum. 2013; vol. 1, núm. 2 doi:10.1128/microbiolspec.OH-0003-2012
4. Hill V. R., Humphrys M. S., Kahler A. M. et al. "Environmental Surveillance for Toxigenic Vibrio cholerae in Surface Waters of Haiti". The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 2015; vol. 92, núm. 1, págs. 118 a 125. doi:10.4269/ajtmh.13-0601
5. Bwire G., Debes A. K., Orach C. G. et al. "Environmental Surveillance of Vibrio cholerae O1/O139 in the Five African Great Lakes and Other Major Surface Water Sources in Uganda". Frontiers in Microbiology. 2018; vol. 9, núm. 1560. doi:10.3389/fmicb.2018.01560
6. Zohra T., Ikram A., Salman M. et al. "Wastewater based environmental surveillance of toxigenic Vibrio cholerae in Pakistán". Aslam M. S. (ed.). PLOS One. 2021; vol. 16, núm. 9, art. e0257414. doi:10.1371/journal.pone.0257414
7. Vezzulli L., Oliveri C., Borello A. et al. "Aquatic reservoir of Vibrio cholerae in an African Great Lake assessed by large scale plankton sampling and ultrasensitive molecular methods". ISME Communications. 2021; vol. 1, núm. 1, art. 20. doi:10.1038/s43705-021-00023-1
8. Mavian C. N., Tagliamonte M. S., Alam M. T. et al. "Ancestral Origin and Dissemination Dynamics of Reemerging Toxigenic Vibrio cholerae, Haiti". Emerging Infectious Diseases. 2023; vol. 29, núm. 10. doi:10.3201/eid2910.230554

9. Shaw A. G., Troman C., Akello J. O et al. "Defining a research agenda for environmental wastewater surveillance of pathogens". *Nature Medicine*. 2023; vol. 29, núm. 9, págs. 2155 a 2157. doi:10.1038/s41591-023-02457-7
10. Finger F., Lemaitre J., Juin S. et al. "Inferring the proportion of undetected cholera infections from serological and clinical surveillance in an immunologically naive population". Publicado en línea el 1 de noviembre de 2023. doi: 10.1101/2023.11.01.23297461
11. Hill V. R., Humphrys M. S., Kahler A. M. et al. "Environmental Surveillance for Toxigenic *Vibrio cholerae* in Surface Waters of Haiti". *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2015; vol. 92, núm. 1, págs. 118 a 125. doi:10.4269/ajtmh.13-0601
12. Bwire G., Debes A. K., Orach C. G. et al. "Environmental Surveillance of *Vibrio cholerae* O1/O139 in the Five African Great Lakes and Other Major Surface Water Sources in Uganda". *Frontiers in Microbiology*. 2018; vol. 9, núm. 1560. doi:10.3389/fmicb.2018.01560
13. Zohra T., Ikram A., Salman M. et al. "Wastewater based environmental surveillance of toxigenic *Vibrio cholerae* in Pakistan". Aslam M. S. (ed.). *PLOS One*. 2021; vol. 16 núm. 9, art. e0257414. doi:10.1371/journal.pone.0257414