

Boletín Epidemiológico

ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD

ISSN 0255-6669

Vol. 7, No. 3, 1986

Fiebre amarilla en las Américas, 1981-1985

La fiebre amarilla selvática sigue representando una gran amenaza en las zonas endémicas de América del Sur. Entre 1981 y 1985, cinco países—Bolivia, Brasil, Colombia, Ecuador y Perú—notificaron un total de 640 casos, lo que indica una disminución de 61 casos en comparación con el período comprendido entre 1976 y 1980 (figura 1). Bolivia (266 casos) y el Perú (231 casos) contribuyeron el 77,7% de los casos notificados. Los colonos y los trabajadores migratorios de zonas no endémicas así como los naturales de zonas enzoóticas que se dedican a actividades agrícolas y forestales, fueron el principal foco de la enfermedad.

Por lo general, el paciente típico es varón y tiene de 15 a 45 años de edad. En consecuencia, los informes correspondientes al período de 1981 a 1982 muestran una mayor proporción de hombres que de mujeres y cerca de un 90% de pacientes mayores de 15 años. No se documentaron casos en niños menores de 1 año y, con excepción de uno, todos los casos en el grupo de 1 a 4 años se registraron en la región de Rincón del Tigre, Bolivia, durante la epidemia de 1981. Sin embargo, los diagnósticos en este brote fueron retrospectivos y se basaron principalmente en datos clínicos. Durante el brote de fiebre amarilla selvática ocurrido en 1984 en el Estado de Pará, norte del Brasil, 11 de 31 casos comprobados en laboratorio correspondieron a niños menores de 14 años, inclusive 3 niños (1 defunción) del grupo de 1 a 4 años (el más pequeño tenía 2 años).¹

En la Región el mayor número de casos ocurre durante la primera mitad del año y por lo general alcanza su punto

máximo en marzo y abril. Ello se debe probablemente a la mayor densidad de mosquitos *Haemagogus*, principal vector de la fiebre amarilla selvática en las Américas, durante la temporada de lluvias.

No se han registrado casos comprobados de fiebre amarilla

Figura 1. Número de casos de fiebre amarilla en países sudamericanos, 1981-1985.



¹Bol Epidemiol Minist Saude (Brasil) 16(15-16), 1984.

EN ESTE NUMERO . . .

- Fiebre amarilla en las Américas, 1981-1985
- Actividades de epidemiología en los países
- Vacunas antimaláricas: situación actual
- Biotecnología: su importancia potencial para la salud en América Latina y el Caribe
- Enfermedades sujetas al Reglamento Internacional
- Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)
- Publicaciones
- Calendario de cursos y reuniones

Cuadro 1. Casos de fiebre amarilla notificados por país, 1976-1985.

País	1976	1977	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985
Bolivia	19	2	11	10	46	102	95	11	5	53
Brasil	1	9	27	12	27	22	24	6	45	7
Colombia	22	9	105	51	11	7	2	1	16	4
Ecuador	1	-	1	14	2	2	-	5	1	1
Perú	1	82	93	97	30	98	19	27	28	59
Trinidad y Tabago	-	-	-	18	-	-	-	-	-	-
Venezuela	-	-	3	3	4	-	-	-	-	-
Total	44	102	240	205	120	231	140	50	95	124

Fuente: Programa de Análisis de la Situación de Salud y sus Tendencias. OPS.

urbana en América del Sur desde 1942. El restablecimiento y la propagación de poblaciones de *Aedes aegypti* en extensas zonas de América del Sur, inclusive en las zonas rurales donde la fiebre amarilla es endémica, traen consigo de nuevo la amenaza de la urbanización de la fiebre amarilla selvática. La notificación de casos de fiebre amarilla en 1981 cerca de Santa Cruz, Bolivia, una ciudad infestada por *A. aegypti* e incluso la hospitalización de algunos de los casos en dicha ciudad subrayan el riesgo de urbanización de la enfermedad. Un riesgo similar se observó en Brasil a comienzos de 1985 cuando tres conductores de camión se enfermaron en Presidente Prudente, São Paulo, después de contraer la infección, probablemente en la selva localizada a unos centenares de kilómetros de distancia. Se encontró que Presidente Prudente estaba sumamente infestada por *A. aegypti* pero el pronto establecimiento de medidas de control del vector y una campaña de vacunación contra la fiebre amarilla previnieron una situación potencialmente peligrosa.

Durante el período comprendido entre 1981 y 1985, el mayor número de casos notificados provino de Bolivia (266). De todos los departamentos del país, Santa Cruz fue el más afectado. Cabe recalcar que el brote ocurrido en 1981 en la localidad de Espejos, Provincia de Andrés Báñez (Santa Cruz), sobrevino después de más de tres decenios de aparente ausencia de la enfermedad. Los misioneros establecidos desde hace unos 50 años en la localidad de Rincón del Tigre, afectada también por un brote en 1981, no se acordaban de que la enfermedad hubiera ocurrido en ese caserío antes del episodio de 1981. Se registró otro brote importante de fiebre amarilla a comienzos de 1985 entre trabajadores migratorios en las provincias de Nor Yungas, Sur Yungas y Larecaja (La Paz). El trabajo agrícola y la minería del oro son las principales actividades económicas en esas provincias. La epidemia ocurrió entre enero y mayo. Hubo 44 pacientes,

28 de los cuales fallecieron; la tasa de letalidad fue de 63,6%. Ninguno de los pacientes había sido vacunado contra la fiebre amarilla.

Brasil notificó 104 casos entre 1981 y 1985 (cuadro 1). Hubo un ligero incremento en comparación al período comprendido entre 1976 y 1980, en que se notificaron 76 casos. De los 46 casos registrados en el bienio 1981-1982, la mayoría (32) ocurrieron en los estados de la parte centrooccidental del Brasil (Goiás, Mato Grosso y Mato Grosso do Sul); el brote en esa región, que había comenzado en 1980, demuestra que la aparición cíclica del virus sigue ocurriendo en la parte centrooccidental del Brasil tal como ha sido documentada desde 1935. Los 58 casos registrados entre 1983 y 1985 ocurrieron en la Región Amazónica. El número de casos registrados en 1984 (45) excedió con creces el de 1983 (6 casos). El brote de 1984 afectó principalmente a diversas localidades del Estado de Pará situadas en la margen norte del Río Amazonas. Los estudios de este brote permitieron señalar que los principales vectores eran *Haemagogus (Hag) janthinomys* y *Haemagogus (Hag) albomaculatus*; la primera especie es un vector bien conocido en la región, pero la segunda no se había reconocido antes en el Brasil. Se encontraron mosquitos de esta especie picando a las personas cerca de casas ubicadas en las afueras de la selva, lo que podría explicar la incidencia de varios casos infantiles durante el brote. Todas las personas afectadas eran residentes locales. Al descubrir el brote se tomaron medidas inmediatas para proceder a la vacunación.

En Colombia se observó una notable reducción del número de casos entre 1981 y 1985 (30 casos) en comparación con el período comprendido entre 1976 y 1980 (198 casos). En Perú se observó también una baja considerable en el número de casos notificados (de 303 a 231) durante los períodos de referencia (véase el cuadro 1).

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

Actividades de epidemiología en los países

Taller nacional de epidemiología en Cuba

En julio de 1985 se llevó a cabo en La Habana, Cuba, un taller nacional de epidemiología con objeto de identificar las medidas que deben tomarse en los servicios, investigación y capacitación, para ajustar la práctica actual y formular un plan de acción dirigido a aplicar y coordinar las medidas propuestas. Asistieron a este encuentro 38 epidemiólogos nacionales y 2 de la OPS. De los epidemiólogos nacionales, 15 provenían del nivel provincial y 2 del nivel municipal de los Institutos de Higiene, Epidemiología y Microbiología, Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí, Instituto de Medicina del Trabajo, Instituto de Cardiología, Instituto de Oncología e Instituto de Angiología, 10 del Instituto de Nefrología, 4 epidemiólogos del nivel central y 7 docentes de las facultades de medicina y cursos de posgrado.

Durante el taller se debatió la necesidad de ampliar el uso de la epidemiología basándose en las siguientes conclusiones y recomendaciones:

- Para la mejor interpretación de la información existente, especialmente en los niveles locales más periféricos, es preciso disponer a mediano plazo de los servicios permanentes de un epidemiólogo, como mínimo, en cada uno de los 169 municipios del país y en cada hospital docente.

- Los problemas relacionados con enfermedades crónicas y degenerativas, condiciones de salud relacionadas con el trabajo, contaminación ambiental y accidentes deben incorporarse progresivamente en el ámbito de la vigilancia epidemiológica, mediante un enfoque diferente al que se emplea para las enfermedades transmisibles. El desarrollo futuro en todo el país del programa del médico para 120 familias, plantea la necesidad de llevar a cabo estudios operacionales previos, antes de poner a funcionar nuevos sistemas de información para esas enfermedades.

- Dado que la evaluación de programas y de tecnologías está ligada a las áreas administrativa, científica y tecnológica, es esencial una coordinación activa de los servicios de epidemiología con los servicios de atención médica, planificación y tecnología.

- Al mismo tiempo, es importante continuar perfeccionando la vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmisibles y parasitarias prevalentes o que implican el riesgo potencial de reintroducción en el país. Las experiencias obtenidas durante las epidemias de dengue hemorrágico y otras enfermedades se han aprovechado para mejorar la metodología empleada en la investigación de brotes.

- La reciente computadorización del sistema de vigilancia a nivel provincial con la inclusión de "paquetes estadísticos", permitirá ahondar y enriquecer el análisis de la información recolectada a través del sistema regular de vigilancia o de investigaciones dirigidas.

- Se considera que el diagnóstico de la situación de salud

es el instrumento fundamental para la orientación de las decisiones y acciones de salud y una de las tareas básicas de los servicios de epidemiología. Para su perfeccionamiento progresivo se deben incluir procedimientos de análisis de mortalidad tales como años de vida potencial perdidos según causa, y la agrupación de las causas de muerte según los criterios o listas de la *Clasificación Internacional de Enfermedades* (CIE).

- La aplicación oportuna de los resultados de investigaciones en los servicios de salud es una etapa crítica de la mayor trascendencia. Se recomendó, por lo tanto, integrar la investigación en todos los niveles del sistema. Se planteó asimismo la necesidad de organizar un banco bibliográfico de estudios y encuestas epidemiológicas nacionales (publicados o no) realizados en los últimos cinco años para su amplia difusión en todos los servicios de salud.

- En beneficio del desarrollo del programa y como respuesta a la demanda de trabajo propuesta, es importante que el epidemiólogo pueda dedicar toda su atención a las tareas epidemiológicas y delegar de manera paulatina y racional las funciones de tipo administrativo, especialmente el manejo de programas de control.

- Para dar efectividad a las conclusiones y recomendaciones de este taller, será preciso reorientar algunos de los componentes vigentes en la formación epidemiológica del personal de salud. Tanto el contenido como la metodología de los planes de estudio deberán adaptarse a las necesidades de los distintos niveles, mediante una mejor integración docente-asistencial, el desarrollo de la participación capacitante y, especialmente, la práctica de la investigación en un contexto de "aprender haciendo"

Primer encuentro sobre el fortalecimiento de la epidemiología en Ecuador

Del 27 al 30 de agosto de 1985 se llevó a cabo en Chorlavi, Ciudad de Ibarra, Ecuador, el primer encuentro sobre el fortalecimiento de la epidemiología. Participaron 25 profesionales epidemiólogos, administradores y planificadores del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social, la Universidad Estatal de Guayaquil, Universidad Central de Quito, Dirección Nacional de Epidemiología, ININMS, CONACYT, Subsecretaría de Salud y el Instituto de Investigaciones en Salud "Juan César García".

En el temario se incluyeron los componentes de servicios, investigación y capacitación en epidemiología y se hicieron cuatro presentaciones generales: uso y perspectivas de la epidemiología en las Américas; diagnóstico de la práctica epidemiológica en Ecuador; diagnóstico de la situación de salud en Ecuador, y epidemiología de las enfermedades relacionadas con las ocupaciones.

A continuación se presentan las conclusiones emanadas

de las discusiones sobre las áreas de servicios y de investigación y educación en epidemiología.

Servicios

Organización de los servicios de epidemiología. Se hizo notar la necesidad de que la estructura administrativa del nivel central, que actualmente se dedica principalmente a definir normas, supervisar y dirigir la administración de programas de enfermedades transmisibles, parasitarias y crónicas, amplíe sus funciones. Se hizo la propuesta de iniciar el proceso cambiando su nombre actual (Dirección de Control y Vigilancia Epidemiológica) por el de Dirección Nacional de Epidemiología. Se planteó asimismo una nueva estructura y se convino que la Subsecretaría de Salud proponga al Consejo Nacional de Salud el nombramiento de una comisión multidisciplinaria que se encargue de analizar la estructura propuesta, las repercusiones administrativas potenciales a nivel central, regional y local, y de su posible efectucción.

Vigilancia epidemiológica. En la discusión de este tema se destacaron los puntos siguientes:

- Simplificación del sistema actual de notificación de enfermedades, en cuanto a la selección de enfermedades bajo vigilancia, formularios estadísticos y flujo de información.
- Reforzamiento de la capacidad de análisis y de respuesta, especialmente de los niveles locales.
- Determinación del concepto de la unidad básica administrativa en Ecuador y su relación con la vigilancia.
- Implantación de nuevos mecanismos para conocer la magnitud de las enfermedades crónicas y ambientales, incluso los problemas de salud derivados del trabajo. El uso actual de la notificación de casos como indicador de los problemas de hipertensión, diabetes y enfermedades cardiovasculares no ha dado los resultados prácticos deseados. Se recomendó el estudio de nuevos enfoques que permitan un pronto reajuste.
- Incorporación de un contenido epidemiológico más dinámico en las funciones tradicionales de referencia e investigación del Laboratorio Nacional Izquieta Pérez en Guayaquil y Quito. Como mecanismo oportuno para tal fin se sugirió una mayor coordinación entre profesionales de los niveles centrales y regionales de epidemiología y los investigadores del Instituto, y trabajos conjuntos en el desarrollo de investigaciones sobre problemas concretos de salud.

Diagnóstico de la situación de salud. Hubo consenso en considerar el diagnóstico de la situación de salud como el eje del trabajo central, provisional y local en epidemiología. Las actividades pertinentes que actualmente realizan el ININMS y la Dirección Nacional de Epidemiología, con la cooperación de la OPS, constituyen un punto de partida.

Evaluación de programas. Se hizo hincapié en la escasa utilización de la epidemiología en la evaluación de programas. Como estrategia inicial se recomendó incorporar las técnicas epidemiológicas en las actividades de evaluación

mediante una cooperación metódica, programada a nivel central, con las unidades técnicas del Instituto de Seguridad Social y del Ministerio de Salud.

Investigación y capacitación en epidemiología

En la discusión de este tema se expusieron algunos de los factores limitantes y los posibles modos de solución. Hubo acuerdo en que el establecimiento de prioridades para la investigación epidemiológica depende de que el Ministerio defina sus políticas generales sobre investigación biomédica. Los problemas que implican la ausencia de investigadores bien formados, falta de investigación epidemiológica y el escaso uso de los resultados de la investigación, se debatieron en función del adiestramiento en el servicio, la formación académica en epidemiología, el curso básico de salud pública del Ecuador y las alternativas de educación continua. Se espera que la definición en forma explícita de un patrón de práctica médica acorde con los planteamientos hechos en el documento "Diagnóstico de la práctica epidemiológica en Ecuador" facilite el reajuste en la formación y capacitación en epidemiología, identificado como el problema principal para el fortalecimiento de la práctica en el país.

Con el propósito de promover el uso del conocimiento epidemiológico adquirido mediante la vigilancia y la investigación, se analizaron tres alternativas:

- Reorientación del *Boletín Epidemiológico* del Ministerio y de la *Revista del Instituto Izquieta Pérez* como órganos de difusión de la información epidemiológica articulada con el esfuerzo actual del Ministerio de crear un centro nacional de documentación.
- Estímulo y desarrollo de la investigación aplicada, mediante el apoyo financiero y técnico a los servicios, incluyendo la participación del equipo de salud en todo el proceso de la investigación.
- Desarrollo, a nivel de Quito y Guayaquil, de un proceso continuo basado en el análisis de la situación de salud que permita seleccionar las áreas prioritarias de investigación epidemiológica. Esta última actividad será coordinada por las unidades de epidemiología.

Finalmente se propuso, como alternativa a corto plazo, llevar a cabo un curso de actualización epidemiológica de alto nivel para los epidemiólogos jóvenes que dirigen las unidades del Ministerio y del Instituto de Seguridad Social a nivel central y en Guayaquil.

Actividades para el fortalecimiento de la epidemiología en Argentina

El Ministerio de Salud y Acción Social de la Argentina, junto con los ministerios de salud provinciales, está promoviendo una serie de acciones tendientes a fortalecer y reorien-

tar la práctica de la epidemiología en el país, con especial énfasis en el análisis sistemático de la situación de salud basado en datos existentes, la vigilancia epidemiológica y la investigación de situaciones de urgencia en el ámbito de cada provincia.

Como etapa inicial de este esfuerzo se llevó a cabo en el Instituto Nacional de Epidemiología "Dr. Juan H. Jara" (INE), Mar del Plata, un curso de epidemiología auspiciado por el Ministerio de Salud y Acción Social y la Organización Panamericana de la Salud. Este curso, de aproximadamente 200 horas docentes, se realizó del 5 de noviembre al 3 de diciembre de 1985. Participaron 28 alumnos regulares, cuatro de los cuales son funcionarios del INE, y 24 alumnos de las provincias y territorios federales y de otros institutos nacionales. También asistieron profesionales de la Subsecretaría de Programas del Ministerio, de la Escuela de Salud Pública de la Universidad Nacional de Buenos Aires y todos los responsables de actividades docentes en los cursos del INE. El contenido se centró en tres unidades temáticas: principios y métodos fundamentales de la epidemiología; vigilancia epidemiológica e investigación de situaciones de urgencia, y usos de la epidemiología en la planificación, administración y evaluación de los servicios de salud. Además se incluyó una unidad sobre muestreo y se dictaron conferencias sobre algunos problemas específicos de salud.

A continuación del curso, los alumnos participaron en el Seminario de Epidemiología de la República Argentina, que se realizó en Mar del Plata del 4 al 6 de diciembre de 1985 y tuvo los objetivos siguientes:

- Establecer las bases para la elaboración de un proyecto de refuerzo de la epidemiología que permita realizar el diagnóstico de salud del país e identificar los problemas prioritarios.
- Fijar propuestas de capacitación acordes con las políticas de salud, que tengan en cuenta la estructura y organización de los servicios y los niveles de responsabilidad funcional.
- Establecer lineamientos generales de investigación epidemiológica, que enfoquen el proceso salud-enfermedad como resultante y a la vez determinante de las condiciones de vida de una sociedad.

En este seminario participaron 78 profesionales, representantes de 21 jurisdicciones del país, la Subsecretaría de Programas de Salud (Dirección Nacional de Promoción y Protección de la Salud, Dirección Nacional de Institutos, Dirección Nacional de Atención Primaria), los Institutos Nacionales de Epidemiología, las Escuelas de Salud Pública de Buenos Aires y Córdoba y la Oficina Sanitaria Panamericana.

Divididos en cinco grupos, los participantes discutieron los temas siguientes: servicios de epidemiología, formación de personal y lineamientos generales de investigación. Las conclusiones y recomendaciones de cada grupo fueron analizadas y consolidadas en un informe final. Las recomendaciones principales se resumen a continuación.

Servicios de epidemiología

- Orientar los esfuerzos hacia la incorporación de la epidemiología como principio fundamental en el desarrollo de toda actividad del sector salud.
- Acentuar la aplicación del criterio epidemiológico en la adopción de decisiones en todos los niveles, tanto políticos como técnicos.
- Elaborar diagnósticos de salud jurisdiccionales basados en la información existente, que tengan en cuenta los aspectos sanitarios e institucionales para detectar problemas y establecer prioridades, y que ofrezcan cursos de acción alternativos a los niveles políticos y técnicos.
- Utilizar instrumentos que contribuyan a perfeccionar el análisis de la información disponible por medio de mejores técnicas de selección y registro de datos y de interpretación de indicadores.
- Adaptar los modelos epidemiológicos para la programación de nivel local, con consideración de la participación comunitaria.
- Desarrollar un sistema de análisis epidemiológico que incluya patologías transmisibles, no transmisibles y laborales, además de aspectos tales como factores de riesgo, tecnologías y medicamentos.
- Mejorar la vigilancia epidemiológica dentro de los programas existentes.
- Mejorar la difusión de la información epidemiológica mediante comunicaciones y boletines oportunos, atractivos, de contenido docente importante, destinado a retroalimentar el sistema y proveer información adecuada a los usuarios de los servicios y a la comunidad.
- Identificar los laboratorios públicos y privados y adecuar sus niveles de desarrollo a la formación de una red nacional.

Formación de personal

- Elaborar un perfil de capacitación para cada nivel de complejidad del sistema de servicios de salud, a fin de mejorar el desempeño de las actividades en su área de competencia.
- Formular el tipo de capacitación para cada nivel.
- Utilizar —según la necesidad de cada nivel— el recurso disponible para la capacitación: capacitación en servicio, talleres, cursos a distancia, cursos INE, curso de diplomados en salud pública y cursos especiales de formación y actualización.
- Promover el acceso de los niveles de conducción a cursos de contenido instrumental que permitan procesar y analizar los datos para su aplicación en el campo de la salud, y promover el acceso de los niveles operativos a cursos en los que se subraye la importancia de la generación adecuada de datos.
- Mantener un sistema de educación continua en la formación profesional y asegurar el acceso al mismo de los

niveles de complejidad creciente.

- Reforzar los centros de documentación (INE, escuelas de salud pública, secretarías de salud, OPS) con bibliografía actualizada y circular el material más importante.

Lineamientos generales de investigación

- Profundizar el análisis de mortalidad y sus tendencias como una aproximación al diagnóstico de la situación de salud y para mejorar la calidad de los datos.
- Evaluar la información de morbilidad, especialmente en relación a su calidad.

- Explorar otras fuentes y criterios de clasificación de datos.

- Estudiar los factores de riesgo que permitan actuar en forma preventiva sobre los factores modificables y confeccionar instrumentos predictivos con el objeto de seleccionar los grupos de población de alto riesgo para su atención diferenciada. Se considera que los factores de riesgo para algunos daños identificados podrían ser usados para las estrategias de intervención o para comprobar su importancia local.

- Evaluar el impacto de las medidas de intervención y del funcionamiento y utilización de los servicios, actividades y tecnologías de salud.

Vacunas antimaláricas: situación actual

Antecedentes

Pese a los resultados espectaculares de las intensas actividades realizadas para combatir la malaria entre el decenio de 1950 y el de 1970, la enfermedad sigue siendo un grave problema de salud en muchos países tropicales y subtropicales.

En los últimos 15 años se ha hecho evidente que la eliminación de la malaria a nivel mundial no puede lograrse con los medios de que se dispone actualmente y, por ende, la actual estrategia antimalárica se basa en conceptos realistas del control de esa enfermedad dentro de la estrategia de atención primaria de salud.

Sin embargo, aun con modestos niveles-objetivo de control de la malaria, seguirán manifestándose las mismas restricciones que impidieron la erradicación mundial, principalmente dificultades financieras y administrativas, así como problemas técnicos. Estos últimos abarcan la resistencia generalizada de los vectores anofelinos a los insecticidas, la frecuencia y la propagación de la resistencia de *Plasmodium falciparum* a la cloroquina y a otros medicamentos en extensas zonas tropicales, los hábitos exofílicos de ciertos vectores anofelinos y factores relacionados con la ecología humana como la migración y otros aspectos sociales. Estos obstáculos les han restado eficacia a los métodos clásicos de control de la malaria.

Ante una situación tan peligrosa e insatisfactoria, el Programa Especial de Investigaciones y Enseñanzas sobre Enfermedades Tropicales, patrocinado por el PNUD, el Banco Mundial y la OMS, en cooperación con el Programa de Acción de Malaria, han planificado y realizado actividades

de investigación destinadas a lograr un mayor control de la malaria. Una parte de este programa promueve la creación de nuevos instrumentos y métodos y el mejoramiento de los tradicionales y otra, la exploración de criterios innovadores como la lucha antivectorial por medio de agentes biológicos y la prevención y control de malaria por medio de vacunas.

Se han logrado adelantos significativos en materia de investigación sobre la inmunización antimalárica en los últimos años, de manera que existe la posibilidad de ensayar las vacunas antimaláricas para el control de la enfermedad en un futuro próximo.

Métodos empleados actualmente en la preparación de la vacuna antimalárica

Hasta hace unos seis años, antes de que se introdujera la técnica de fusión celular (hibridoma) para la producción de anticuerpos monoclonales específicos, la mayor parte de las investigaciones sobre la vacuna antimalárica se basaban en el uso de parásitos enteros como antígenos. Aunque este método dio buenos resultados con los esporozoítos enteros inactivados de *P. falciparum* y *P. vivax* en el ser humano, se ha llegado a la conclusión de que se necesitarían grandes cantidades de antígeno. Esto se ha atribuido a la confrontación simultánea con una multitud de antígenos que, en su mayoría, no producen inmunidad protectora, y desvirtúan la respuesta inmunitaria del huésped vertebrado. Esta es también una de las razones por las cuales la respuesta inmunitaria del hombre a la malaria en la naturaleza tarda mucho tiempo en desarrollarse. Además, el concepto de vacunación con parásitos enteros fue perdiendo aceptación ya que era

prácticamente imposible obtenerlos en forma limpia, es decir, libres de desechos de mosquitos en el caso de los esporozoítos o libres de derivados de la sangre en el caso de las formas eritrocíticas asexuadas y los gametocitos. En todo caso, siempre habría el riesgo de contaminación, especialmente con virus, cuyo control representa un grave problema técnico. Por último, pero no por ello menos importante, la producción de cantidades suficientes de material antigénico de parásitos enteros es costosa y consume mucho tiempo.

Se ha demostrado en forma concluyente que la respuesta inmunitaria a los antígenos purificados de parásitos es mucho más eficaz y rápida que la respuesta a los múltiples antígenos que contienen los parásitos enteros.

Por tanto, las vacunas antimaláricas se prepararán a base de antígenos purificados de parásitos que provoquen una respuesta inmunitaria protectora específica. En varias de las formas de desarrollo del parásito se producen antígenos protectores y es posible que las futuras vacunas contengan antígenos de una o más de esas formas. En la actualidad, la mayor parte de las investigaciones pertinentes se centran en *P. falciparum*.

La estrategia para la preparación de la vacuna antimalárica comprende la identificación y caracterización de antígenos protectores de parásitos, clonación de los genes correspondientes y su expresión en bacterias, análisis de la secuencia de nucleótidos y deducción de la secuencia de aminoácidos en la molécula codificada. El epitopo protector, es decir, la parte inmunogénica de la molécula de antígeno, puede producirse entonces con métodos de ingeniería genética o por síntesis química.

Al tratar de encontrar antígenos protectores plasmodiales, ha sido preciso concentrarse en los que están expuestos al sistema inmunitario, ya sea en la superficie del parásito o en la membrana del eritrocito infectado. Los materiales actualmente considerados para preparación de vacunas son: i) esporozoítos, ii) formas asexuadas eritrocíticas y iii) gametos y otras formas que se desarrollan en el intestino medio del mosquito.

Los tres tipos principales de vacuna antimalárica actualmente en preparación tendrán distintos efectos en el sujeto vacunado y quizá podrán aplicarse en diferentes grupos de población y situaciones epidemiológicas. La inmunidad a la malaria es específica para las diversas etapas de desarrollo del parásito, de modo que una vacuna contra esporozoítos no conferirá protección contra la malaria inducida por transfusión y causada por la inoculación de formas asexuadas eritrocíticas. No se puede esperar tampoco que una vacuna preparada de gametos confiera protección contra la infección inducida por esporozoítos y el desarrollo subsiguiente de la enfermedad.

Se ha clonado el gen que codifica el antígeno protector de esporozoítos de *P. falciparum* y se ha producido el antígeno en *Escherichia coli*. El epitopo inmunodominante se ha sintetizado químicamente y hoy en día se explora la posibilidad de producir el antígeno en virus de vaccinia y

en otros microorganismos modificados mediante ingeniería genética. Se han identificado varios antígenos protectores putativos de las formas asexuadas eritrocíticas de *P. falciparum* y se han clonado los genes que codifican algunos de esos antígenos. Se han identificado los antígenos que confieren inmunidad mediante el bloqueo de la transmisión y está en marcha el trabajo de clonación de genes. Por tanto, está claro que dentro de poco habrá varios antígenos y vacunas experimentales que se presentarán como candidatos para evaluación.

Precauciones y reservas

La preparación de vacunas antimaláricas es un campo completamente nuevo y gran parte del actual entusiasmo emana de una actitud de optimismo y esperanza. Esta actitud puede justificarse en gran parte con estudios experimentales, pero no excluye la posibilidad de fracasar en la producción de vacunas que sean de costo módico y bien toleradas y que confieran amplia protección por largo tiempo. Todavía quedan por resolver varios asuntos técnicos, principalmente la selección de portadores apropiados y, de ser necesario, de coadyuvantes.

Es probable que, dado el tiempo suficiente, todos estos problemas se puedan resolver; pero aun así, hay que tener cuidado con los pronósticos sobre la disponibilidad operativa de las vacunas antimaláricas, puesto que es largo el camino por recorrer desde la preparación esencial en la fase preclínica hasta la conclusión de ensayos de la Fase III en seres humanos, es decir, hasta el momento en que una vacuna se puede registrar.

Contribución prevista de las vacunas antimaláricas al control de la enfermedad

Hay indicios de que los tres tipos de vacuna antimalárica estarán listos para ensayo práctico muy pronto y de que cada uno tiene sus propias características funcionales. Una vacuna de esporozoítos, si es plenamente eficaz, prevendría el establecimiento de plasmodios en el huésped y, por tanto, produciría inmunidad estéril. En consecuencia, no habría parasitemia asexual ni sexual; tampoco se produciría la forma clínica de la enfermedad y el sujeto no podría infectar a los mosquitos. Una vacuna de este tipo, aplicada a las poblaciones humanas en forma suficientemente amplia, podría interrumpir de manera efectiva la transmisión natural de la malaria, independientemente de la intensidad de la epidemia predominante. No obstante, los sujetos efectivamente inmunizados contra esporozoítos quizá podrían permanecer susceptibles a la exposición a las formas asexuadas eritrocíticas del parásito y, con ulterioridad a esa exposición, por ejemplo a transfusión de sangre infectada, podrían tener parasitemia y la forma clínica de la enfermedad y además gametocitemia y llegar a ser infecciosos para los mosquitos.

Las indicaciones prácticas de la vacuna preparada de esporozoítos dependerán en gran parte de la duración de la protección. Al determinar esas indicaciones, será importante examinar los efectos de una exposición natural como posible refuerzo de la inmunidad protectora.

Se prevé que la vacuna preparada con material de la forma asexual eritrocítica del parásito puede producir inmunidad al restringir la reproducción de parásitos asexuados en la fase hemática sin inducir necesariamente inmunidad estéril. En consecuencia, su función consistirá en reducir la morbilidad y mortalidad por malaria. No obstante, las personas inmunizadas con este tipo de vacuna quizá seguirán siendo susceptibles a la infección por esporozoítos y el desarrollo del parásito en el hígado se llevará a cabo sin impedimento; puede ocurrir parasitemia asexual leve y continuar el curso normal de la gametocitogénesis, de modo que las personas inmunizadas seguirán infectando a los mosquitos. Por tanto, es poco probable que las vacunas derivadas de la forma asexual eritrocítica puedan usarse solas para interrumpir la transmisión de la malaria en una zona endémica.

Las vacunas preparadas con la forma asexual eritrocítica podrían emplearse en grupos muy susceptibles en las zonas endémicas para producir un grado de inmunidad que prevenga la enfermedad grave después de la infección. El objetivo consistiría en conferir cierto grado de protección equivalente al que se desarrolla solo después de varias infecciones en las zonas endémicas. La infección podría reforzar la respuesta inmunitaria inducida por la vacuna.

El tercer tipo de vacuna surtirá efecto al inducir en el huésped humano la producción de anticuerpos séricos que impiden eficazmente la fertilización de las hembras por los gametos masculinos dentro del intestino del mosquito o inactivan el cigoto fertilizado o el oocineto. Esas vacunas parecen poder interrumpir la transmisión de la malaria cuando esta se efectúa por medio del mosquito, pero no conferirán protección al huésped humano contra los esporozoítos, las formas hepáticas o las formas asexuadas eritrocíticas ni podrán impedir el desarrollo de la gametocitemia. Sin embargo, se espera que reduzcan la tasa general de transmisión de malaria en las zonas endémicas y, por ende, que desempeñen un papel importante en el control de esa enfermedad. Esas vacunas se emplearían junto con una vacuna protectora contra los esporozoítos y/o las formas asexuadas eritrocíticas.

De los tres tipos, solo la vacuna preparada con las formas asexuadas eritrocíticas tendría posibilidades de inducir una inmunidad similar a la adquirida por las poblaciones que viven en las regiones muy endémicas. Por tanto, las circunstancias más apropiadas para el uso único de una vacuna preparada de formas asexuadas eritrocíticas pueden encontrarse en las zonas de gran endemidad, donde podría usarse para inmunizar a los niños pequeños de la comunidad, en particular a los menores de cuatro años de edad que son los más afectados por la morbilidad y la mortalidad causadas por malaria. En ese caso se trataría de inducir en el niño pequeño, por medio de una administración limitada de va-

cuna, inmunidad que eliminaría la morbilidad y la mortalidad graves, pero que permitiría la reinfección y la gametocitogénesis que seguirían reforzando la inmunidad producida por la vacuna.

Para que sean eficaces, las vacunas preparadas a partir de esporozoítos y las que impiden la transmisión tendrán que administrarse a personas de todas las edades con la cobertura más completa posible. También será preciso repetir la vacunación a los intervalos necesarios para mantener la inmunidad efectiva hasta que se pueda interrumpir la transmisión. Tanto las vacunas de esporozoítos como las que impiden la transmisión pueden emplearse especialmente para limitar la propagación epidémica de la malaria, mientras que la vacuna de esporozoítos parece especialmente apropiada como complemento o sustituto de la quimioprofilaxis personal, para la protección de personas no inmunes que frecuentan las zonas endémicas por razones de trabajo o de recreo, particularmente donde predominan los parásitos resistentes a los medicamentos. También se podría emplear la vacuna de esporozoítos para proteger a los niños pequeños de las zonas muy endémicas, aunque quizá sea necesario aplicar dosis de refuerzo. Con el tiempo, esa práctica podría reducir las infecciones naturales y exigir la vacunación extensa de otros grupos de mayor edad.

En el futuro, cuando se disponga de los tres tipos de vacunas, quizá convenga emplearlas conjuntamente. Sin embargo, hay que tener en cuenta que consideraciones de índole epidemiológica, económica y logística tal vez impongan el uso de una sola vacuna sobre el de vacunas múltiples. Aparte de los requisitos específicos de inocuidad y eficacia, esos factores exigirán también que se sometan a prueba y se evalúen independientemente sobre el terreno todos los tipos de vacuna antes de proceder a ensayar su uso conjunto.

Aspectos éticos de los ensayos efectuados con las vacunas antimaláricas

Todos los ensayos deben realizarse de conformidad con los principios establecidos por la Asamblea Médica Mundial de 1975 sobre Ética y Experimentación Humana y este aspecto de los estudios será de vital importancia. Durante los ensayos de las Fases I-III se debe pedir el consentimiento de los voluntarios después de haberseles informado debidamente. En los países tropicales esto significa que la información debe ser proporcionada por escrito en una forma y un lenguaje que cada persona interesada entienda bien. En los ensayos realizados con lactantes o niños pequeños se deberá pedir el consentimiento informado de los familiares, de conformidad con la legislación nacional.

El investigador principal correspondiente dará el visto bueno o preparará los protocolos de ensayo y después de firmarlos los presentará para aprobación de un comité local o nacional de asuntos de ética. La seguridad de los voluntarios durante el ensayo es la principal consideración del comité al aprobar el estudio así como del investigador principal

que lo realiza. Sin embargo, antes de aprobar cualquier nuevo proyecto es preciso considerar la pertinencia del estudio y la posibilidad de adquirir conocimientos útiles por medio del mismo.

Fases de preparación de la vacuna

Estudios preclínicos

La principal finalidad de los estudios preclínicos de las vacunas experimentales en grado avanzado de preparación es producir información que sirva de base para las decisiones sobre la posibilidad de proceder con los ensayos clínicos de la Fase I (a menudo, esos estudios preclínicos se conocen como Fase 0). Además, los datos obtenidos se emplean con frecuencia para mejorar o modificar el producto experimental y tratar de determinar los resultados que se pueden esperar en sujetos humanos. Se necesitan pruebas para justificar la proposición de que la vacuna experimental es inocua para el hombre y de que producirá inmunidad funcional. Los requisitos dependen del tipo de vacuna y del método de fabricación pero, en general, se basan en análisis específicos y en pruebas *in vitro* e *in vivo* que caracterizan en lo posible el producto en cuanto a su contenido, pureza, esterilidad, inmunogenicidad y toxicidad. La vacuna experimental propuesta para ensayos clínicos debe producirse de conformidad con las buenas prácticas de fabricación y someterse a ensayo observando las normas publicadas por la OMS y las autoridades nacionales responsables de la reglamentación.

Ensayos clínicos y prácticos de las vacunas antimaláricas

Los objetivos generales de los ensayos con las vacunas antimaláricas son la determinación de la inocuidad, tolerancia y eficacia de las vacunas en personas de distintas edades, origen étnico o geográfico y experiencia con la malaria, así como de las condiciones óptimas para inducir y mantener la inmunidad funcional. Además, deberá determinarse el efecto epidemiológico de la inmunización contra la malaria y, como parte de ello, de la aceptabilidad de los procedimientos de inmunización en las comunidades o en los grupos expuestos al riesgo de esa enfermedad y del cumplimiento con los mismos.

Se han definido las siguientes fases en los ensayos clínicos y prácticos:

Fase I. Los ensayos, inicialmente realizados con voluntarios adultos sanos del sexo masculino no inmunes, se realizarán bajo estricta supervisión médica en lugares donde la malaria no es endémica. El objetivo de esos ensayos será determinar la tolerancia humana local y sistémica y la respuesta inmunológica a los antígenos de la malaria cuya inocuidad y propiedad inmunogénica ya han sido demostrados en los estudios preclínicos (Fase 0). La vacuna de ensayo se administrará para determinar el esquema de dosis óptimas para los ensayos de la Fase II. Los ensayos también pueden comprender comparación con un portador, si este se incluye en los realizados con la vacuna, y con un placebo y serán a doble ciegas siempre que sea posible. La realización de esos ensayos debe efectuarse de conformidad con el reglamento local y nacional. Después de realizar estudios aceptables de inocuidad y tolerancia en sujetos voluntarios sanos no inmunes, se pueden ampliar los ensayos de la Fase I a voluntarios infectados semiinmunes de diferentes grupos étnicos de las poblaciones-objetivo y a grupos especiales.

Fase II. La finalidad del ensayo de la Fase II es demostrar la

inmunidad protectora de una vacuna antimalárica y seguir vigilando su inocuidad, tolerancia y aceptabilidad. En un principio, eso se puede determinar mediante exposición experimental (Fase IIa). Estos estudios solo pueden efectuarse en centros especiales donde se pueda llevar a cabo esa exposición y se la considere ética. El requisito previo para iniciar los ensayos de la Fase II debe ser la demostración (a partir de los ensayos de la Fase I) de la debida inocuidad, tolerancia y aceptabilidad; las indicaciones de inducción de inmunidad funcional deberán obtenerse de los estudios preclínicos (Fase 0) o de la Fase I. Los estudios de la Fase IIb se extienden a grupos de población expuestos al medio ambiente y, por tanto, quizá no se realicen necesariamente en un medio residencial (Fase IIb). Puede haber cierta duplicación entre la Fase IIb y la Fase III ya que en los ensayos de la Fase II hay que tener en cuenta la exposición a infecciones naturales en diversas condiciones epidemiológicas.

Fase III. En estos ensayos se prestará mayor atención a la eficacia de la vacuna, aunque también se vigilarán la aceptabilidad, inocuidad y tolerancia en forma apropiada para detectar las reacciones que ocurran con frecuencia moderada o baja. Los ensayos de la Fase III serán generalmente abiertos y se realizarán entre la población-objetivo en las condiciones de la infección natural y pueden ofrecer también una oportunidad de estudiar los efectos de las vacunas en la comunidad. En un principio pueden ser ensayos piloto en pequeña escala antes de que lleguen a tener las proporciones de los ensayos prácticos. Esos ensayos deben realizarse en zonas donde existen varios grados de endemidad y transmisión de la malaria.

Fase IV. Esta fase, ulterior al registro de las vacunas, se dedicará principalmente a la vigilancia de la inocuidad y la eficacia de las mismas y sus repercusiones en la situación epidemiológica, con miras a optimizar las estrategias de distribución.

Beneficios complementarios de las investigaciones sobre la vacuna antimalárica

Las investigaciones efectuadas en los laboratorios sobre la preparación de la vacuna antimalárica han producido varios instrumentos que podrían ser de gran importancia para la epidemiología y el diagnóstico de la malaria. Entre estos se encuentra un sistema de examen que permite identificar con precisión las infecciones causadas por esporozoítos en mosquitos. Además de ser muy superior a la disección clásica de mosquitos y de llevar menos tiempo que esta, el examen permite también diagnosticar los esporozoítos en la especie *Plasmodium*. Para mejorar la posibilidad de aplicación, el método original que usaba marcadores radiactivos, se ha adaptado al uso de marcadores enzimáticos.

Las pruebas de detección de antígenos y las sondas de ADN ofrecen grandes posibilidades para mejorar y simplificar el diagnóstico de la malaria. Si bien existen métodos sensibles en una etapa incipiente de desarrollo, ya se han comenzado a evaluar en la práctica y los resultados preliminares son prometedores.

(Fuente: Statement on the Development of Malaria Vaccines, Documento WHO/MAP/TDR, 1985.)

Biotecnología: su importancia potencial para la salud en América Latina y el Caribe

Los conocimientos que, en forma explosiva, se han producido en los últimos años en microbiología, biología molecular, bioquímica, genética y otras disciplinas, han llevado a un desarrollo sin precedentes de la biotecnología haciéndola adquirir un papel cada vez más importante para el avance socioeconómico de los países. La aplicación racional y razonable de los últimos descubrimientos a la solución de problemas en el campo de la salud, producción de alimentos, energía y medio ambiente, utilizando la inserción de genes, producción de anticuerpos monoclonales, ingeniería de proteínas, etc., ha resultado en tecnologías cuyo impacto se ha hecho sentir en los países industrializados. En la lucha por el control de las enfermedades y la conquista de la salud ya se han obtenido frutos y su potencial se ilustra casi a diario en los medios de comunicación.

Biotechnología es un término general que incluye cualquier procedimiento que usa organismos vivientes (o sustancias provenientes de esos organismos) para producir o modificar sustancias, mejorar especies de animales, plantas y microorganismos, para usos definidos.

Característica importante de la biotecnología es su aspecto interdisciplinario, que se nutre de las ciencias básicas, aunque en un gran número de desarrollos biotecnológicos el conocimiento empírico y la tradición han tenido una influencia decisiva. Desde los albores de la civilización, las sociedades humanas seleccionaron deliberadamente organismos para mejorar la agricultura, la ganadería, la calidad de los alimentos y la elaboración de productos fermentados. A medida que el conocimiento biológico permitió conocer el funcionamiento de la célula, especialmente sus mecanismos moleculares y regulatorios, fue posible desarrollar procesos de producción de mayor eficiencia.

Una de las características sobresalientes de la biotecnología es que todo el proceso puede desarrollarse en distintos niveles de conocimientos científicos y tecnológicos. Entre el conocimiento empírico de las biotecnologías tradicionales y el conocimiento básico sustentado en la ciencia moderna, existe una gama de posibilidades de adecuación biotecnológica.

Originalmente los procesos biotecnológicos tradicionales se derivaron de prácticas empíricas, como la producción de líquidos fermentados o el pan. Actualmente, con los avances realizados en biología celular, genética molecular y bioquímica, se ha impulsado el desarrollo de una nueva biotecnología (NBt) o biotecnología moderna. En forma arbitraria, se denomina así a aquella que usa organismos que han sido modificados mediante las técnicas de ADN recombinante (ADNr). Esta técnica permite alterar a voluntad la composición genética de los organismos utilizados. También for-

man parte de la NBt los procedimientos basados en la fusión celular, que incluyen la fusión de protoplastos vegetales y la producción de hibridomas secretantes de anticuerpos monoclonales.

Mientras la biotecnología convencional selecciona plantas, animales o microorganismos provenientes de cruces entre variedades o producto de transferencias génicas mediadas por mecanismos naturales, la NBt introduce los genes específicos que controlan la característica deseada mediante la manipulación química directa de los cromosomas de las especies dadora y receptora. De esta manera se superan barreras interespecíficas y se puede llegar a desarrollar organismos quiméricos, que expresan genes foráneos con gran rendimiento y a escala industrial. Se obtienen así insectos que expresan genes de mamíferos, plantas que expresan genes microbianos, bacterias que expresan genes humanos, hongos que expresan componentes de virus de mamíferos superiores y virus que expresan proteínas pertenecientes a otras especies de virus.

La disección del genoma celular (o viral) también permite el desarrollo de organismos desprovistos de los genes que son responsables de su patogenicidad. Se posibilita así una nueva estrategia para la producción de vacunas y nuevos métodos de control de enfermedades de animales y plantas basados en la sustitución de ciertos nichos ecológicos con microorganismos modificados.

Aplicaciones en la medicina

Gran parte de los avances en la prevención de las enfermedades infecciosas se realizaron en ausencia de una comprensión profunda del mecanismo de la inmunidad y de la naturaleza de los organismos patógenos. Sin embargo, resulta evidente que estos conocimientos empíricos no bastan en la lucha contra las enfermedades infecciosas y parasitarias que afectan a grandes sectores de la población mundial. El médico se enfrenta actualmente con la necesidad de la total comprensión del mecanismo molecular que regula la diferenciación celular, de la expresión genética y de la respuesta inmunológica, para encarar con mejores posibilidades de éxito medidas alternativas para la prevención y el tratamiento de diarreas infecciosas agudas, infecciones respiratorias agudas, malaria, tripanosomiasis, filariasis, esquistosomiasis, leishmaniasis, lepra y enteroparasitosis, enfermedades que afectan a decenas de millones de personas en las regiones tropicales. El diseño de nuevas drogas para su tratamiento y la obtención de antígenos utilizables en el diagnóstico y/o la prevención, requerirán de un mejor conocimiento de la

biología molecular de los organismos patógenos responsables. Esto no se logra si no se formulan políticas de investigación orientadas a responder preguntas fundamentales, como paso previo a encontrar respuestas a problemas aplicados.

Las enfermedades diarreicas son la causa más importante de mortalidad infantil en la Región. La terapia de rehidratación oral ha tenido un efecto positivo sobre la mortalidad, pero no influye sobre la morbilidad. Se calcula que gran parte de los niños menores de un año tienen entre cuatro y seis episodios de diarrea por año.

Probablemente un tercio de las diarreas infantiles tienen como agente etiológico los rotavirus. Recientemente se ha sintetizado *in vitro* el ARN del genoma viral. Este ha sido transcrito a la inversa, e insertado en *Escherichia coli*, otro agente etiológico de diarreas. Se han identificado clones de bacterias que contienen copias de los genes de rotavirus. En algunos de ellos, se estableció o se está determinando la secuencia de aminoácidos de las proteínas que estos genes codifican. Ya es posible utilizar sondas de ADN para el diagnóstico e identificación del virus en materia fecal y se está ensayando una vacuna. El uso de sondas de ADN se está también ensayando para la identificación y tipificación de *E. coli*.

En 1984 se notificaron en América Latina y el Caribe más de 900.000 casos de **malaria**, pero se estima que el número real es cinco veces mayor.¹ Las técnicas de control utilizadas durante las últimas décadas, el rociado con insecticidas y la quimioprofilaxis, presentan problemas debido al desarrollo de resistencia al insecticida por parte del vector y a las drogas, por parte del parásito. En consecuencia, se están realizando intentos para la obtención de proteínas antigénicas específicas de esporozoítos y merozoítos para el desarrollo de agentes inmunizantes.² Ya se identificó una molécula simple que cubre toda la membrana de los esporozoítos y que parece ser un buen candidato para ese objeto. Si bien la misma parece ser esencial para el desarrollo y entrada del parásito en la célula hepática, también estimula la producción de anticuerpos por parte del huésped, capaces de neutralizar la infectividad de los esporozoítos. El gen que controla la producción de esta proteína en *Plasmodium falciparum* ya ha sido aislado y clonado. También se estableció que la porción antigénica de la proteína posee solo cuatro aminoácidos. Antígenos de *P. falciparum* se pueden sintetizar químicamente o producir en bacterias por técnicas de ADNr. Los anticuerpos monoclonales desempeñaron un papel fundamental en el aislamiento de esos antígenos protectores y se espera que sean también de utilidad, tanto para la detección de antígenos circulantes en humanos infectados,

como para la detección de infección en vectores; en este último caso, determinando también la especie de plasmodio involucrado en la infección del mosquito. Esto es de importancia para las encuestas epidemiológicas del área afectada y la evaluación de las medidas de prevención y control. Recientemente se comenzó a ensayar el uso de sondas de ADN para realizar el diagnóstico de la infección. Asimismo, se están probando técnicas de control del vector basadas en el uso de agentes biológicos larvicidas.

Se calcula que el número de personas infectadas en América Latina por *Trypanosoma cruzi*, agente etiológico de la **enfermedad de Chagas**, es superior a 12 millones. El estudio de los antígenos de tripanosomas puede resultar en un repertorio de proteínas alternativas para usar como antígenos más sensibles y específicos en pruebas diagnósticas. Cabe además la posibilidad de que por medio de anticuerpos monoclonales o la utilización de sondas se pueda detectar parasitemia en forma más efectiva que en la actualidad. Esto permitirá una evaluación más objetiva del efecto de las drogas antiparasitarias.

En el caso de las **leishmaniasis**, existe la necesidad de contar con sondas que permitan el diagnóstico diferencial del agente etiológico en las lesiones cutáneas. Esto serviría como método rápido para certificar el diagnóstico, para inferir la respuesta a las drogas en uso y para la evaluación de nuevos agentes terapéuticos.

Hasta hace unos pocos años, solo podía citarse el caso de las **talasemias y otras hemoglobinopatías** como las enfermedades en que la biología molecular había podido aportar algo significativo a la medicina práctica. Los métodos basados en el uso de polimorfismos detectados mediante segmentación del ADN con enzimas de restricción ya han arrojado información importante en el caso de otras enfermedades genéticas: la distrofia muscular de Duchenne, el síndrome de retraso mental con un cromosoma X frágil, la enfermedad de Lesch-Nyhan, la fenilcetonuria y el retinoblastoma.

La disección molecular de los virus de la **poliomielitis** permitió identificar las proteínas inmunogénicas que inducen anticuerpos neutralizantes. La síntesis química de estos fragmentos polipeptídicos y su inoculación en animales, permitieron comprobar que confieren protección efectiva. Además, esta protección es tan eficiente como la que se obtiene por inoculación con la proteína entera o el virus. Estos procedimientos pueden constituir la estrategia de elección para obtener vacunas contra virus patógenos que en la actualidad resultan difíciles de cultivar.

Las técnicas de ADNr permiten la preparación de quimeras virales, formadas por el genoma de un virus atenuado de probada capacidad inmunogénica al que se le adiciona el gen responsable de la codificación de la proteína inmunogénica de otros virus. Los primeros ensayos exitosos se han realizado con virus quiméricos formados por virus de vacuna portadora de genes del antígeno de superficie del virus de la hepatitis de tipo B y virus de vacuna portadora del gen

¹Véase: Situación de los programas de malaria en las Américas. *Boletín Epidemiológico* Vol. 7, No. 1, 1986.

²Véase: Vacunas antimaláricas: situación actual, en la página 6 de este número.

de la hemaglutinina del virus de la influenza.

La manipulación genética de los cromosomas bacterianos y virales también permitirá eliminar los genes responsables de la patogenicidad y de las reacciones adversas posvacunación, pero preservando la antigenicidad del microorganismo.

El impacto de la biología molecular aplicada a otros campos de la medicina también será considerable, especialmente en lo que se refiere al diagnóstico precoz y tratamiento de neoplasias, malformaciones congénitas y enfermedades metabólicas hereditarias.

Efecto en América Latina y el Caribe

La NBt tendrá un efecto considerable en América Latina y el Caribe. En algunos casos este efecto será positivo, debido al desarrollo de vacunas o métodos diagnósticos más rápidos de uso médico y veterinario. La aplicación de los nuevos métodos de cultivo de tejidos y células vegetales y de ADNr, para obtener especies de plantas resistentes a las altas concentraciones de aluminio presentes en los suelos tropicales, permitirá la expansión de la explotación agrícola a zonas marginales. En otros casos, puede tener efectos negativos en lo económico y social, como ha ocurrido ya en algunos países exportadores de materias primas cuando estas son reemplazadas por productos elaborados o mejorados mediante la biotecnología en los países industrializados.

A pesar de lo atractivo que pueda resultar para los países de la Región el desarrollo de la NBt, todavía existen numerosos problemas que requieren una biotecnología tradicional, en la que no intervienen ni las técnicas de ADNr ni los anticuerpos monoclonales. Varios países no producen aún sus propias vacunas a pesar de que la tecnología necesaria está descrita desde hace años. Muchas industrias de fermentación de América Latina y el Caribe operan en condiciones primitivas. A pesar de ello, las ganancias que perciben en un mercado cautivo son lo suficientemente importantes como para desestimar un recurso tan elemental como el perfeccionamiento de las cepas microbianas por métodos convencionales, con el fin de mejorar su producción. En algunos casos la utilización de reactores es muy limitada, a pesar de que la introducción de la tecnología de fermentación en reactores constituye un paso importante y necesario para sustituir formas de producción ya superadas. En realidad, el diseño de reactores biológicos constituye una innegable necesidad para la Región. La producción de drogas en zonas rurales requiere una tecnología clásica, totalmente independiente del ADNr y los anticuerpos monoclonales, pero de una gran importancia económica y social para las comunidades rurales de varios países de la Región. Esta tecnología, aunque clásica,

tiene aún numerosos problemas no resueltos, cuyas soluciones no se encuentran en los libros de texto de biotecnología de los países industrializados, dado que estos no han tenido la necesidad de utilizarla.

Conclusiones

En los países de América Latina y el Caribe las actividades de investigación y desarrollo y el estado de la industria guardan—con pocas excepciones—una marcada correlación con el nivel económico y social. La tendencia es que aun los países con menores recursos están tratando de desarrollar tecnologías propias que les permitan un nivel de vida comparable con sus expectativas. Una buena parte de los países de la Región disponen, parcialmente, de los recursos humanos que garantizan el éxito de los programas en biotecnología y las políticas nacionales están considerando el desarrollo tecnológico como una prioridad para alcanzar autonomía y evitar la dependencia de países más avanzados. Sin embargo no será fácil transformar este potencial teórico en hechos prácticos. La aplicación de los nuevos conocimientos científicos para la solución de problemas en la Región solo será posible con la activa participación de instituciones e individuos de varios países.

Las perspectivas solo serán favorables si se hacen serios esfuerzos para superar las limitaciones que imponen la escasa estructura existente en ciencias básicas, la falta de vinculación entre las instituciones académicas y el sistema productivo, la limitada infraestructura tecnológica, el escaso financiamiento y la falta de promoción de la biotecnología. Todo desarrollo y adaptación tecnológica tiene una base política y una razón económica. Cualquier innovación tecnológica estará condenada al fracaso si se pretende imponerla en un vacío político, sin aceptación social y sin obvios beneficios económicos. Solo se conseguirá el desarrollo adecuado en esta área si todos los sectores productivos de un país perciben la biotecnología como un aporte necesario para el desarrollo nacional y regional. Así, se darán las condiciones para que los equipos biotecnológicos puedan ser absorbidos eficientemente por el aparato productivo y se aprecien sus realizaciones.

(Fuente: Basado en el informe Estado actual, tendencias y perspectivas de investigación en biotecnología en América Latina, Documento de la OPS PNSP/85-25.)

Enfermedades sujetas al Reglamento Sanitario Internacional

**Casos y defunciones por cólera, fiebre amarilla y peste
notificados en la Región de las Américas, hasta el
30 de septiembre de 1986.**

País y división administrativa principal	Cólera Casos	Fiebre amarilla		Peste Casos
		Casos	Defunciones	
BOLIVIA	-	23	17	71
La Paz	-	23	17	71
BRASIL	-	9	8	2
Ceará	-	-	-	2
Goiás	-	5	5	-
Mato Grosso	-	3	2	-
Roraima	-	1	1	-
CANADA	1 ^a	-	-	-
COLOMBIA	-	2	2	-
Arauca	-	1	1	-
Meta	-	1	1	-
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	2	-	-	4
California	-	-	-	1
Luisiana	1	-	-	-
Maryland	1 ^a	-	-	-
Nuevo México	-	-	-	3
PERU	-	64	56	-
Ayacucho	-	1	1	-
Cuzco	-	4	3	-
Junín	-	20	16	-
Madre de Dios	-	9	9	-
San Martín	-	30	27	-

^aCaso importado.

Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)

Virus de la inmunodeficiencia humana

El Comité Ejecutivo del Comité Internacional de Taxonomía de los Virus (CITV) ha aprobado el siguiente nombre para el retrovirus implicado como causa en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA):

human immunodeficiency virus
(virus de la inmunodeficiencia humana)

y ha recomendado que se use en el inglés vernáculo para reemplazar las designaciones antes empleadas. De aquí en adelante esta será la denominación usada en todas las publicaciones y documentos de la OMS. Los nombres "virus asociado con linfadenopatía" (LAV) y "virus linfotrópico

tipo III de las células T humanas" (HTLV-III), así como las abreviaciones combinadas HTLV-III/LAV no deben usarse más. Aunque el Comité no ha recomendado ninguna abreviatura, puede emplearse "VIH" para evitar la repetición continua del nombre. Sin embargo, es preferible que la denominación recomendada sea escrita en su forma completa la primera vez que aparece en un texto, de la manera siguiente: "virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)"; subsecuentemente se puede usar solo la abreviatura. Debe tenerse cuidado de evitar referirse al nombre como "aprobado por el CITV" ya que, como se ha hecho notar, se trata solamente de la forma recomendada para el inglés vernáculo (el CITV "aprueba" solo los nombres internacionales).

La única recomendación del CITV en cuanto al nombre del virus se refiere al inglés vernáculo solamente. Los equi-

valentes en francés y en español recomendados por la OMS son “virus de l’immunodéficience humaine” y “virus de la inmunodeficiencia humana”, respectivamente.

Actividades de la OMS de prevención y lucha contra el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)

El Consejo Ejecutivo de la Organización Mundial de la Salud, en su 11a Reunión celebrada en enero de 1986, aprobó la siguiente Resolución:

Consciente de que el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y otras manifestaciones de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), se están convirtiendo en un problema importante de salud pública en muchas zonas del mundo y pueden por consiguiente suponer un obstáculo opuesto al logro de la salud para todos en el año 2000;

Persuadido de que todos los países han de ponerse urgentemente en estado de alerta y preparación, y de que ninguno de ellos puede considerarse inmune a la infección por VIH;

Advirtiéndole que en la actualidad no se dispone ni de agentes terapéuticos ni de vacunas para el tratamiento y la prevención del SIDA;

Considerando que la información y la educación del público, unidas a la seguridad de poder suministrar y utilizar sangre y productos sanguíneos exentos de riesgo, son actualmente las únicas medidas a que cabe recurrir para limitar una mayor propagación del SIDA,

1. HACE SUYO el informe del Director General sobre las actividades de la OMS de prevención y lucha contra el SIDA;¹

2. TOMA NOTA con satisfacción:

- 1) de las medidas adoptadas por el Director General para cooperar con los Estados Miembros a este respecto;
- 2) de la ayuda prestada por los centros colaboradores de la OMS sobre el SIDA y otros organismos en trabajos de laboratorio, epidemiológicos, clínicos y de prevención y lucha relacionados con VIH;

3. INSTA a los Estados Miembros:

- 1) a que mantengan la vigilancia y apliquen cuando proceda estrategias de salud pública para la prevención y lucha contra el SIDA;
- 2) a que compartan sin reserva alguna con la Organización y los demás Estados Miembros la información disponible sobre la incidencia del SIDA, la seroprevalencia de VIH, los métodos de laboratorio, la experiencia clínica, y los métodos de prevención y de lucha contra la infección por VIH;

3) a que soliciten cuando proceda el apoyo de la Organización para la prevención y lucha contra el SIDA y otras infecciones por VIH;

4. PIDE al Director General:

1) que siga ampliando las actividades de la OMS sobre el SIDA con objeto de:

- a) asegurar el intercambio de información sobre VIH, su epidemiología, sus aspectos clínicos y de laboratorio, y las actividades de prevención y lucha contra este virus;
- b) preparar y distribuir pautas, manuales y material didáctico;
- c) evaluar los estuches disponibles en el comercio para pruebas de anticuerpos contra el virus VIH, preparar una prueba sencilla y barata para uso sobre el terreno y establecer reactivos OMS de referencia;
- d) cooperar con los Estados Miembros en el establecimiento de programas nacionales de contención de la infección por VIH;
- e) asesorar a los Estados Miembros sobre el suministro de sangre y productos sanguíneos exentos de riesgo;
- f) fomentar investigaciones acerca de la preparación de agentes terapéuticos y vacunas, de retrovirus de simios y de los aspectos epidemiológicos y del comportamiento en la infección por VIH;
- g) coordinar ensayos clínicos en colaboración de medicamentos antivíricos y de otro tipo que en pruebas humanas en fase temprana han demostrado su eficacia para el tratamiento del SIDA y/o el para-SIDA;

2) que procure allegar fondos adicionales de fuentes extrapresupuestarias con el fin de sostener programas nacionales y colectivos de vigilancia y epidemiología, servicios de laboratorio, apoyo clínico, y prevención y lucha.

Reunión de fabricantes de estuches de pruebas para el SIDA

Introducción

Uno de los principales componentes del Programa de lucha contra el SIDA de la Organización Mundial de la Salud es la asistencia a los países miembros para las investigaciones nacionales sobre la epidemiología y el diagnóstico de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y el SIDA. Ello requiere la adopción de medidas a fin de garantizar que los países que no disponen de estuches de pruebas para determinar la presencia de anticuerpos contra el VIH puedan obtenerlos.

La OMS tiene la intención de trabajar en estrecha coope-

¹Documento EB77/42.

ración con los fabricantes de estuches de pruebas a fin de garantizar su disponibilidad. Ese fue el tema central de una reunión que se celebró en Ginebra el 31 de enero de 1986 con los fabricantes de los estuches de laboratorios para detectar los anticuerpos contra el virus vinculado al SIDA.

Se ha expresado optimismo en el sentido de que la colaboración técnica internacional, alentada por el programa de la OMS, constituirá una importante contribución al éxito de la lucha contra el SIDA. La enfermedad, que se ha propagado ampliamente, constituye un importante problema de salud pública. En diciembre de 1985, se había notificado un total de 17.500 casos de SIDA en 71 países (42 de las Américas y 19 de Europa).

Se examinaron las características del SIDA y de las enfermedades conexas: las tasas de mortalidad, las distintas modalidades de transmisión del VIH en la comunidad y las manifestaciones clínicas de la infección, como la linfadenopatía, las deficiencias inmunitarias, el síndrome similar a la mononucleosis aguda, las infecciones bacterianas de las vías respiratorias y gastrointestinales, la diarrea crónica y los trastornos neurológicos.

Los participantes analizaron las pruebas preliminares y confirmatorias para determinar la presencia del anticuerpo contra el VIH. Las pruebas preliminares que se utilizan actualmente se basan, sin excepción, en la prueba ELISA. Las pruebas deben ser sencillas y económicas, de manera que se puedan efectuar e interpretar sus resultados con una cantidad mínima de equipo de laboratorio. Además, deben ser estables y susceptibles de ser utilizadas en condiciones prácticas muy diversas. Se examinaron dos tipos de pruebas confirmatorias basadas en las técnicas de "inmunoblot" (inmunoprecipitación) e inmunofluorescencia. Ambos métodos requieren experiencia para la interpretación de los resultados. Se han realizado progresos en la producción comercial de tiras de nitrocelulosa para inmunoblot preparadas con un antígeno vírico, destinadas a una prueba preliminar.

Se señaló que las pruebas comerciales basadas en la técnica ELISA son esencialmente pruebas preliminares que pueden aplicarse en gran escala con objeto de determinar la presencia de anticuerpos contra el VIH en la sangre donada para transfusiones y para la preparación de productos sanguíneos. Por sí solas no proporcionan pruebas firmes de una infección por VIH, para lo cual se necesitan pruebas confirmatorias adicionales.

Los fabricantes de estuches comerciales que participaron en la reunión describieron las características técnicas de cada una de las pruebas.

Necesidad de los estuches para el programa de la OMS de lucha contra el SIDA

Se pidió a los fabricantes que examinaran la posibilidad de proveer estuches gratuitos para los talleres de capacitación a fin de realizar demostraciones sobre las técnicas de labo-

torio relativas al SIDA que se utilizarán en el marco del programa de la OMS de lucha contra dicha enfermedad. Además, para cada uno de los talleres que se ofrecerán en varios países, se escogerán estuches de dos o tres fabricantes para que los alumnos aprendan a utilizarlos. Se emplearán estuches de distintos fabricantes por rotación, a fin de que se usen todos los productos disponibles.

En cuanto al suministro ininterrumpido de estuches comerciales para uso regular en los programas de pruebas preliminares en los países miembros, la OMS espera que los fabricantes establezcan precios moderados para sus productos, ya que los recursos de muchos países en desarrollo son muy limitados. La OPS/OMS podrá utilizar sus oficinas de país para facilitar los arreglos comerciales necesarios que beneficien a los países miembros y a los proveedores de estuches.

Recomendaciones

Se recomienda a los fabricantes de estuches de pruebas con fines comerciales que en las especificaciones para las pruebas incluyan información sobre el origen y las características de la cepa de VIH empleada en la prueba y sobre la línea celular utilizada para su producción. Otro aspecto importante es el grado de pureza del antígeno.

La OMS debería establecer una nomenclatura para las cepas de VIH que sea aceptable en todo el mundo y que incluya, por ejemplo, el lugar de origen del cultivo puro (Estados Unidos, Reino Unido), el número de serie de la cepa y el año en que se obtuvo el cultivo puro. Otro elemento importante de la nomenclatura de las cepas podría ser el estado clínico de la persona de la cual se obtuvo el cultivo puro (SIDA, complejo relacionado con el SIDA, asintomática).

Curso sobre diagnóstico serológico del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)

El curso, inaugurado por el Presidente del Instituto Nacional de Sanidad, se celebró en el Centro Nacional de Microbiología, Virología e Inmunología Sanitarias en Majadahonda, Madrid, España, del 10 al 15 de febrero de 1986.

Los temas tratados incluyeron aspectos de la epidemiología del SIDA tanto en Europa como en las Américas, inmunología, patología, microscopía electrónica y las últimas contribuciones aportadas sobre el particular por el grupo del National Cancer Institute de los Estados Unidos de América. Las demostraciones y ejercicios prácticos permitieron a los participantes lograr un buen dominio en la ejecución de las pruebas ELISA, inmunofluorescencia indirecta e inmunoelectro-transferencia (Western Blot). Las discusiones y seminarios facilitaron la interpretación competente de los resultados. En las jornadas de 9 de la mañana a 6-8 de la tarde participaron 10 estudiantes de nueve países.

Publicaciones

Infecciones respiratorias agudas en los niños. Publicación Científica 493. Washington, D.C., Organización Panamericana de la Salud, 1986. 130 págs. ISBN 92 75 31493 4. Precio: \$US 8,00.

Esta publicación reitera la importancia de los problemas de salud pública presentados por las infecciones respiratorias agudas (IRA) en los niños. Se ha preparado especialmente para su divulgación en la Región de las Américas. En las diversas secciones de la publicación se estudian los siguientes aspectos: mortalidad y morbilidad de las IRA; factores anatómicos y fisiológicos; factores coadyuvantes en el niño; síndromes clínicos de las IRA; diagnóstico general en laboratorio de las IRA; agentes etiológicos, diagnóstico y vacu-

nación; tratamiento de las IRA; secuelas de las IRA; áreas para investigaciones futuras, y adiestramiento.

STD Interchange

La División de Enfermedades de Transmisión Sexual de los Centros para el Control de Enfermedades de los Estados Unidos de América publica este boletín periódico, cuyo propósito es el de disseminar informaciones de interés sobre las investigaciones y actividades de control de las enfermedades de transmisión sexual. El boletín se publica solo en inglés. Los interesados pueden recibir más información, escribiendo a: Barbara McCollum, TIS, Center for Prevention Services, Centers for Disease Control, Atlanta, Georgia 30333, U.S.A.

Calendario de cursos y reuniones

La salud internacional en una época de restricciones económicas: el desafío

Ese es el tema del Congreso Internacional de la Federación Mundial de Asociaciones de Salud Pública (FMASP), que tendrá lugar del 22 al 27 de marzo de 1987 en la Ciudad de México. Reunirá a profesionales de la salud de más de 45 países con objeto de discutir e intercambiar ideas y experiencias sobre la salud internacional. Es el quinto de los congresos internacionales que organiza la FMASP, consorcio mundial de 45 asociaciones de salud pública que aúnan

esfuerzos para mejorar la salud del individuo y de la comunidad y para fortalecer las profesiones de la salud pública. Será anfitriona del congreso la Sociedad Mexicana de Salud Pública.

Para más información, escribir a: Susi Kessler, Secretaria Ejecutiva, Federación Mundial de Asociaciones de Salud Pública, a/c American Public Health Association, 1015 15th Street, N.W., Washington, D.C. 20005, EUA, o al Dr. José Luis Luna, Secretario General, Comité Local de Coordinación, Sociedad Mexicana de Salud Pública, Insurgentes Sur 1397, 6º piso, 03920 México, D.F., México.



ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD
Oficina Sanitaria Panamericana, Oficina Regional de la
ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD
525 Twenty-third Street, N.W.
Washington, D.C. 20037, E.U.A.