

Cuadro 1. Vacunación antivariólica y defunciones por reacciones posvacunales, Venezuela, 1968-1979.

Año	Vacunaciones (en miles de dosis)			Defunciones
	Total	Primeras	Revacunaciones	
1968	1,592.8	663.7	929.1	1
1969	1,378.7	598.1	780.6	—
1970	1,119.2	890.1	229.1	3
1971	870.0	630.6	239.4	2
1972	786.0	568.1	217.9	2
1973	691.7	480.0	211.7	—
1974	617.9	385.8	232.1	—
1975	526.2	311.3	214.9	1
1976	429.1	202.9	226.2	—
1977	387.0	177.1	209.9	—
1978	133.0	68.1	64.9	—
1979	66.6	—

Fuente: Sección de Morbilidad, División de Epidemiología, Ministerio de Sanidad y Asistencia Social.

25%. Afortunadamente, el caso de que trata este informe tuvo una evolución favorable, pero pone de relieve la urgencia de que se cumplan estrictamente las recomendaciones de la OMS.

Finalmente, la Dirección General de Salud, la División de Epidemiología y la Consultoría Jurídica del SAS están estudiando los elementos legales que permitirán modificar la Ley de Vacuna para fijar una política definitiva acorde a las recomendaciones de la OMS.

(Fuente: Boletín Epidemiológico Semanal No. 32, 3 a 9 de agosto de 1980. División de Epidemiología, Ministerio de Sanidad y Asistencia Social, Venezuela.)

Fiebre hemorrágica argentina

La fiebre hemorrágica argentina (FHA) es una antropozoonosis endemoepidémica que se ha extendido progresivamente en la llanura pampeana de la Argentina, según se ilustra en la figura 1.

El agente etiológico de la FHA es el virus Junín, uno de los cuatro arenavirus patógenos para el hombre, siendo los tres restantes el virus de la coriomeningitis linfocítica (CML), el de la fiebre de Lassa y el virus Machupo, que produce la fiebre hemorrágica boliviana.

Con excepción del virus de la fiebre de Lassa y del virus Tamiami, todos los demás arenavirus se encuentran distribuidos en diferentes regiones geográficas de América Latina. Estos virus están asociados a roedores de distintas especies, en los que producen infecciones persistentes que aseguran su mantenimiento en la naturaleza. Cada uno de estos agentes se encuentra en roedores autóctonos de regiones geográficas que en general están muy alejadas entre sí. Sin embargo, en la zona endémica de FHA se ha comprobado la actividad simultánea de dos arenavirus patógenos para el hombre, el Junín y el de la CML.

En este informe se presentan varios aspectos estadísticos de la FHA, los resultados de estudios recientes que contribuyen al diagnóstico y tratamiento de la enfermedad y una reseña de las investigaciones para el desarrollo de una vacuna.

En la figura 2 se indica el total de casos notificados

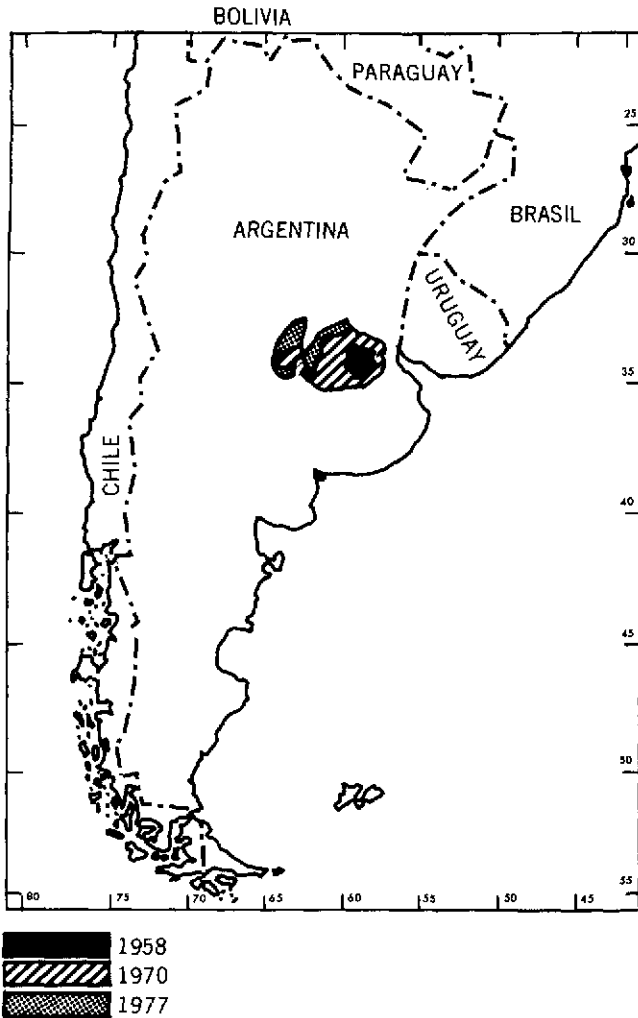
anualmente con diagnóstico clínico presuntivo de FHA desde 1958, en que se inició el registro oficial de esta enfermedad.

En el cuadro 1 se presenta la distribución de los casos estudiados en Pergamino desde 1965. Se observa que se estableció un diagnóstico etiológico de FHA en cerca del 70% de los casos notificados en Pergamino durante ese período de 15 años. La mayoría del 30% restante de casos notificados en base a un diagnóstico clínico de FHA, son pacientes que posiblemente padecieron infecciones víricas de otra etiología.

En el cuadro 2 se indica la distribución por sexo y por grupos de edad de los casos con diagnóstico etiológico de FHA estudiados en Pergamino. Se destaca el franco predominio en el sexo masculino y en edades medias de la vida.

En el cuadro 3 se presentan los resultados de un estudio terapéutico controlado, que demuestra categóricamente la eficacia del plasma inmune para disminuir la letalidad por FHA cuando se administra dentro de los primeros ocho días de evolución de la enfermedad. En este estudio se comprobó que el plasma inmune actúa neutralizando la viremia del período agudo de la FHA. Estos resultados indican que para el tratamiento de enfermos de FHA es imprescindible utilizar unidades de plasma que contengan anticuerpos específicos contra el virus Junín. Hasta el presente esta

Figura 1. Extensión progresiva del área endemoepidémica de FHA en Argentina.



condición no se ha podido cumplir en muchos casos, debido a dos causas principales. En primer lugar, porque en algunos centros asistenciales se utilizan como donantes de plasma a todos los casos notificados con diagnóstico clínico presuntivo de FHA. Teniendo en cuenta los resultados que se presentan en el cuadro 2, es evidente que la tercera parte de esos casos notificados no son donantes útiles de plasma inmune. En segundo lugar, porque el método serológico que se ha utilizado rutinariamente no permite detectar anticuerpos contra el virus Junín en periodos alejados de la enfermedad. En efecto, desde que se demostró la etiología vírica de la FHA, hace más de 20 años, el diagnóstico etiológico se ha establecido en la mayoría de los casos mediante la demostración de una conversión serológica en pruebas de fijación del complemento (FC). No obstante su utilidad, el método de FC presenta varias limitaciones, de las

Cuadro 1. Distribución anual de los casos estudiados en Pergamino, 1965-1979.

Año	Diagnóstico clínico		Diagnóstico etiológico de FHA ^a	
	Total notificados	Confirmados	Negativos	Dudosos ^b
1965	63	20	41	2
1966	175	117	46	12
1967	341	227	72	42
1968	87	48	36	3
1969	549	356	152	41
1970	456	283	153	20
1971	310	241	58	11
1972	268	211	54	3
1973	435	330	89	16
1974	391	297	87	7
1975	98	63	23	12
1976	253	183	42	28
1977	553	396	79	78
1978	274	179	61	34
1979	163	101	50	12
Total	4,416	3,052	1,043	321

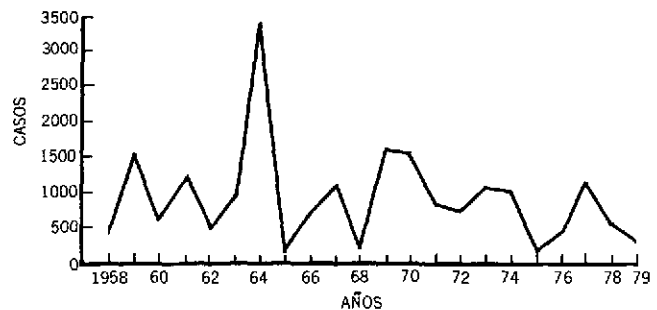
^a Conversión serológica (aparición de anticuerpos fijadores de complemento durante la convalecencia y/o aislamiento de virus Junín a partir de sangre del período agudo u órganos de autopsia de pacientes fallecidos).

^b Estudios serológicos incompletos (muestra de sueros insuficientes).

cuales las dos más importantes son la detección tardía de anticuerpos contra el virus Junín y la persistencia fugaz de los mismos. En algunos casos los anticuerpos FC no se detectan hasta los 60 y aun 90 días después del período agudo de la enfermedad. Por otra parte, en la mayoría de los casos estos anticuerpos solo son detectables durante uno o a lo sumo dos años después de padecida la enfermedad. Naturalmente, los dos hechos señalados constituyen dos importantes factores limitantes para la detección y/o selección de donantes cuyo plasma contenga anticuerpos contra el virus Junín.

Estudios recientes han demostrado la utilidad de la técnica de inmunofluorescencia indirecta en el diag-

Figura 2. Casos notificados de FHA (diagnóstico clínico), por año, Argentina, 1958-1979.



Cuadro 2. Distribución por sexo y por grupos de edad de los casos con diagnóstico etiológico de FHA estudiados en Pergamino, 1965-1979.

Grupos de edad	Masculino	Femenino	Total
0-14	133	95	228
15-24	522	136	658
25-34	574	107	681
35-44	517	107	624
45-54	352	101	453
55-64	230	59	289
65 y más	97	22	119
Total	2,425	627	3,052

nóstico de la FHA. Por un lado se ha comprobado que los anticuerpos inmunofluorescentes contra el virus Junín se detectan más precozmente que los FC a los 12-18 días del comienzo de los síntomas y generalmente coincidiendo con la mejoría clínica del paciente. En otro estudio se ha demostrado la persistencia de estos anticuerpos en períodos mucho más alejados de la enfermedad, encontrándoselos en más del 90% de las muestras de suero obtenidas entre 1 y 12 años después de la FHA en 156 pacientes. Estos resultados indican que mediante la aplicación de la técnica de inmunofluorescencia indirecta se puede lograr una mejor selección de donantes de plasma inmune para el tratamiento de la FHA, y asimismo, sugieren su utilidad en encuestas seroepidemiológicas.

En cuanto a las investigaciones tendientes a obtener una vacuna contra la FHA, los trabajos que se realizan en Argentina desde 1959 son bien conocidos. Por una parte han estado dirigidos al desarrollo de antígenos inactivados mediante el empleo de diferentes métodos, como por ejemplo calor y formol, e inactivación fotodinámica. Por la otra, se han seguido dos líneas de investigación para el desarrollo de vacunas atenuadas. Una mediante el empleo de la cepa atenuada XJ Clon 3 del virus Junín, con la que se han realizado ensayos y estudios experimentales muy importantes. La segunda, de inmunización heteróloga con el virus Tacaribe, un

Cuadro 3. Estudio terapéutico controlado en 188 casos de FHA.

Forma de tratamiento	Curados	Fallecidos	Total	Letalidad
Plasma inmune	90	1	91	1%
Plasma normal	81	16	97	16%
Total	171	17	188	

$$\chi^2 = 13.53; p < 0.01$$

arenavirus que no es patógeno para el hombre pero que está antigénicamente relacionado con el virus Junín.

En 1976 se realizó en Buenos Aires un Seminario Internacional sobre Fiebres Hemorrágicas Producidas por Arenavirus, organizado por la Secretaría de Salud Pública con la colaboración de la Oficina Sanitaria Panamericana. Este Seminario congregó a destacados expertos nacionales y extranjeros, que coincidieron en asignar un carácter prioritario al desarrollo de una vacuna contra la FHA. Consecuentemente, desde 1977 las autoridades sanitarias argentinas han incrementado los recursos asignados a todos los investigadores que trabajan en este campo. Merced a este apoyo se han intensificado los estudios ya señalados.

Además, en 1979 el Gobierno de la Argentina y el Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo suscribieron un convenio para el desarrollo de una vacuna contra la FHA, cuyos organismos ejecutores son la Secretaría de Salud Pública de la Argentina y la Oficina del Area VI de la Oficina Sanitaria Panamericana.

Este proyecto comprende investigaciones tendientes al desarrollo de una vacuna atenuada, que se llevan a cabo en colaboración en el Instituto Nacional de Estudios sobre Virosis Hemorrágicas, con sede en Pergamino, y en la División de Virología del Instituto de Investigaciones de Enfermedades Infecciosas, en Frederick, Maryland, donde se encuentra trabajando un científico argentino. En Pergamino se realizan estudios dirigidos a obtener cepas atenuadas de virus Junín a partir de la naturaleza. Para tal fin, las actividades comprenden el aislamiento y caracterización de la virulencia de cepas de virus Junín de roedores capturados en la zona endémica, y de enfermos con formas clínicas benignas de FHA. Por otra parte, en los laboratorios de alta seguridad del Instituto de Investigaciones Médicas de Enfermedades Infecciosas del Ejército de los Estados Unidos, el virólogo argentino está realizando investigaciones tendientes a derivar clones víricos en un sustrato óptimo para la producción de vacunas. Sus actividades comprenden la multiplicación de una cepa atenuada de virus Junín en cultivos celulares certificados, etapa que ya ha sido cumplida con éxito, y la derivación de clones con los que realizará pruebas de virulencia general, neurovirulencia, y controles para descartar la presencia de agentes extraños. Finalmente, seleccionará un clon como cepa semilla para utilizarla en la producción de vacuna, repitiendo todos los controles, su estabilidad genética, seguridad general e identidad.

(Fuente: Instituto Nacional de Estudios sobre Virosis Hemorrágicas, Secretaría de Estado de Salud Pública, Argentina.)