

estribaciones de la sierra) y su clima es seco o moderadamente húmedo. Estas características topográficas corresponden con los sitios de focos descritos en Brasil, Venezuela, la América Central y Colombia.

Para el control adecuado de la enfermedad, los países con áreas endémicas de LVA deben reforzar las actividades siguientes:

Diagnóstico. En lo posible, debe incorporarse de manera permanente el uso de la prueba de anticuerpos fluorescentes (IFA). Pueden introducirse otras técnicas serológicas como la de inmunoabsorbencia ligada a la enzima (ELISA).

Análisis de la información. Hay que reforzar el análisis y la interpretación epidemiológica de los datos recolectados, procurando excluir los registros duplicados. Los análisis deben poner énfasis en la tendencia de la enfermedad con relación al tiempo y lugar de incidencia, grupos de edad y sexo más afectados, factores sociales involucrados, etc. Conviene además trazar mapas que muestren la distribución geográfica de los focos endémicos.

Niveles de anticuerpos. Algunos de los casos positivos pueden ser seguidos clínica y serológicamente para determi-

nar los niveles y la duración de los anticuerpos específicos en el suero después del tratamiento.

Estudios epidemiológicos especiales. Se deben realizar estudios serológicos con IFA o ELISA para estudiar la prevalencia y distribución de la infección. Los datos anteriores pueden superponerse en los mapas de zonas de irrigación, uso de la tierra y fitogeografía.

Búsqueda de reservorios. Se recomienda intentar los estudios siguientes:

- estudio de la flora y la fauna del área endémica,
- estudios serológicos y parasitológicos especiales en perros callejeros para buscar signos de la infección,
- examen de zorros y roedores dentro de las zonas endémicas y vecinas, y
- aislamiento y caracterización de la leishmania en los animales indicados.

Estudios entomológicos. Una investigación entomológica bien llevada debe tratar de diferenciar la densidad vectorial de las diferentes especies de flebótomos, su distribución geográfica y estacional, la preferencia de huésped para cada especie y la capacidad vectorial.

Vacunas: el camino que queda por recorrer ¹

Las enfermedades transmisibles causadas por parásitos, bacterias y virus siguen siendo, en los años ochenta, un factor importante de morbilidad, mortalidad e invalidez entre las poblaciones de todo el mundo. La inmunización constituye la mayor esperanza de reducir el número de víctimas de esas enfermedades.

Las enfermedades diarreicas graves están muy difundidas y causan todos los años la muerte de más de 4,5 millones de niños de menos de 6 años; las infecciones agudas de las vías respiratorias causan más de 2 millones de muertes al año, mientras que el paludismo,² la esquistosomiasis y otras enfermedades tropicales de los climas cálidos, y la tuberculosis—especialmente en las zonas más pobres—constituyen verdaderas plagas de la humanidad.

Las mejoras que se introduzcan en las normas ambientales y nutricionales pueden reducir en el futuro la incidencia y gravedad de algunas de estas enfermedades. Por supuesto se seguirán encontrando nuevos medicamentos y antibióticos para la profilaxis y el tratamiento pero muchos perderán su eficacia a medida que los organismos infecciosos se vuelvan resistentes.

La inmunidad pasiva, conferida por la inyección de anticuerpos específicos preformados, solo puede durar mientras el anticuerpo permanece en el sujeto vacunado. Esta terapia o profilaxis es costosa y tiene toda una serie de efectos secundarios indeseables y, por consiguiente, no está previsto su uso generalizado.

En cambio, la vacuna contra los agentes víricos y bacterianos parece ser de aplicación general y normalmente constituye un procedimiento inocuo. Una vez que se elaboran métodos económicos para su preparación, las vacunas pueden fabricarse en grandes cantidades y por lo general a un precio reducido. Por ejemplo, la vacuna viva trivalente contra la poliomielitis puede costar menos de un dólar por dosis. La inmunidad provocada con una, dos o tres dosis de vacuna es por lo general de larga duración. La vacunación contra las enfermedades parasitarias no ha sido todavía desarrollada completamente, pero las vacunas logradas recientemente contra el paludismo son muy prometedoras.

La humanidad se encuentra ahora en el umbral de una nueva era en la tecnología del desarrollo y la producción de vacunas, cuyo origen está en los importantes progresos realizados en materia de biotecnología, en especial con las técnicas del ADN recombinante y de la fusión celular. Ello ofrece la posibilidad de producir vacunas para muchas enfer-

¹Reimpreso de *Foro Mundial de la Salud*, 4(4):408-413, 1983.

²En la OPS se utiliza el término malaria.

medades que todavía no ha sido posible dominar, y de desarrollar vacunas más eficaces e inocuas, y de una mejor relación costo-eficacia, que las que se usan en la actualidad.

Vacunas convencionales

La inmunoprofilaxis clásica de enfermedades bacterianas y víricas puede practicarse con vacunas inactivadas o con vacunas vivas atenuadas. A veces pueden utilizarse simultáneamente ambas formas.

Las vacunas inactivadas consisten en microorganismos tratados física o químicamente para suprimir su infecciosidad y eliminar muchos materiales contaminantes. Esas vacunas han tenido éxito contra el tétanos, la difteria, la tos ferina, la rabia, la gripe, la encefalitis transmitida por garrapatas, la encefalitis japonesa y, más recientemente, las infecciones meningocócicas. Es posible que muy pronto pueda incluirse a la lepra en esta lista.

La producción eficiente de una vacuna inactivada requiere por lo general, en primer lugar, que el microorganismo pueda ser cultivado *in vitro* a fin de producir cantidades inmunogénicas del antígeno; en segundo lugar, que un procedimiento disponible de inactivación destruya la infecciosidad y/o la toxicidad, pero conservando la antigenicidad; en tercer lugar, que el antígeno pueda ser purificado adecuadamente, y, por último, que el producto final produzca un estado inmunitario en el hombre.

Un caso muy especial es el de las vacunas contra la hepatitis B. Hasta ahora, las únicas vacunas contra la hepatitis B disponibles se basan en el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg), tratando el antígeno de superficie viral del plasma humano para eliminar los componentes indeseables del plasma y la infecciosidad. Los progresos definitivos en la lucha contra la hepatitis B y sus enfermedades asociadas pueden depender de la nueva biotecnología.

El empleo de microorganismos atenuados como vacunas tiene la ventaja potencial que la respuesta inmunitaria que genera será probablemente bastante más parecida a la generada por infección natural que las respuestas a las vacunas inactivadas. Las vacunas vivas contra la tuberculosis, la poliomielitis, el sarampión, la rubéola, las paperas y fiebre amarilla se utilizan ampliamente. Las vacunas atenuadas contra la gripe son potencialmente valiosas, pero es necesario efectuar más investigaciones para determinar su inocuidad y su eficacia.

Una vacuna viva atenuada no debe provocar una enfermedad importante; debe imitarla y crear un estado inmunitario. Además, las vacunas atenuadas deben ser genéticamente estables, ya que es absolutamente indeseable la aparición de reversiones genéticas de la cepa de la vacuna original durante la producción de la vacuna o en el sujeto vacunado. Hasta ahora no se ha registrado este fenómeno, pero debe ponerse de relieve que ninguna vacuna viva puede ser considerada como absolutamente inocua. Sin embargo, el riesgo que entraña el uso de este tipo de vacuna es mucho menor que el riesgo que presenta la enfermedad que trata de preve-

nir. En el caso de las vacunas vivas contra la poliomielitis, por cada 3 millones de dosis de vacuna administrada aparece por término medio un solo caso de parálisis asociada con la vacuna.

Las vacunas inactivadas y las vacunas vivas se preparan en lotes utilizando cepas de siembra conocidas de los microorganismos y es indispensable hacer pruebas rigurosas de control en el curso del proceso de fabricación del producto final para garantizar su inocuidad y eficacia. La Organización Mundial de la Salud establece requisitos específicos prácticamente para todas las vacunas utilizadas habitualmente.

Aunque se han hecho grandes progresos en la prevención y la lucha contra las enfermedades víricas y bacterianas mediante los métodos descritos anteriormente, existen ciertas limitaciones tal como se explica en los párrafos que siguen.

Algunos microorganismos no se desarrollan *in vitro* o solo producen pequeñas cantidades de antígeno. Por ejemplo, la única fuente de antígeno de la hepatitis B es el plasma humano procedente de personas con infecciones crónicas. La producción de la vacuna es técnicamente complicada y el rendimiento es pequeño. En el caso de los productos derivados del plasma humano, existe un riesgo de contaminación con patógenos presentes en los donantes. En efecto, la reciente aparición del síndrome de inmunodeficiencia adquirida ha hecho que la atención se concentre en la inocuidad de los productos medicinales derivados de la sangre.

La producción de vacunas inactivadas contra agentes altamente patógenos, tales como los de las fiebres hemorrágicas africanas, puede ser peligrosa para quienes participan en ese trabajo.

Pueden presentarse dificultades técnicas para eliminar la toxicidad de las vacunas o hacerlas inactivas. Por ejemplo, en los primeros intentos para preparar una vacuna inactivada contra el sarampión los virus eran tratados con formalina. La vacuna resultante confería solo una protección parcial o de breve duración, pero provocaba un estado inmunitario anormal en los sujetos vacunados, de tal manera que desarrollaban sarampión atípico grave al ser infectados, posteriormente con virus naturales del sarampión. Un análisis retrospectivo indicó que la formalina destruía la proteína de fusión, que es uno de los componentes inmunizadores esenciales del virus.

Como los conocimientos sobre la base genética de la atenuación son escasos, las cepas de vacunas tienen que ser seleccionadas con criterios arbitrarios. Potencialmente, las cepas de vacunas vivas pueden recuperar la virulencia o perder actividad inmunogénica. Con un mayor conocimiento de la base genética de la virulencia y la utilización de nuevas tecnologías biológicas, la selección de las cepas debería mejorar.

Algunos virus están asociados con la transformación celular y pueden provocar la malignidad. Esto es especialmente cierto en el caso de algunos virus del herpes. Por consiguiente, las vacunas atenuadas contra estos agentes deben ser

objeto de pruebas rigurosas de inocuidad.

Debido principalmente a la complejidad de los agentes etiológicos, se han hecho escasos progresos en la lucha contra las enfermedades causadas por parásitos utilizando vacunas de producción convencional. Sin embargo, la nueva biotecnología puede facilitar el desarrollo de vacunas contra algunas importantes enfermedades parasitarias, en especial, el paludismo.

La preparación de las vacunas y la nueva biotecnología

La nueva biotecnología ha dado como resultado dos técnicas especialmente importantes: la manipulación de secuencias de codificación definidas del ADN y su expresión controlada en células huéspedes apropiadas, y la utilización de la tecnología de fusión celular para producir estirpes inmortales de célula de hibridoma que segregan anticuerpos monoclonales.

Técnica del ADN recombinante

Los genes que contienen el código de un producto determinado pueden ser aislados y propagados por la inserción de material genético de origen natural o sintético en un organismo vector adecuado, seguido de la selección de clones individuales del vector que contiene el gen requerido, es decir, el proceso de formación de clones de genes. La mayor parte de esta labor de clonación se ha realizado con plásmidos de *Escherichia coli*. Las etapas fundamentales del proceso comprenden la inserción del gen en el vector con la ayuda de enzimas de endonucleasas de restricción específica elevada, que escinden el ADN vector en lugares predeterminados, y de ligasas que recombinan el gen inserto en el vector.

En la actualidad se dispone de técnicas para la expresión controlada de genes microbianos o celulares pertinentes, después de la inserción en sistemas de vectores apropiados. Utilizando esos métodos, puede lograrse que con sistemas celulares apropiados se produzcan proteínas microbianas u oligopéptidos que representan, por ejemplo, los epítopes de microorganismos de interés para la inmunización. Estos métodos ofrecen la posibilidad de ser utilizados para la producción en gran escala de materiales para su uso como vacunas y pueden proporcionar instrumentos sumamente útiles para el desarrollo y la producción de vacunas.

Por consiguiente, algunas de las principales aplicaciones de la tecnología del ADN recombinante son las siguientes:

- producción de ácidos nucleicos de una especificidad microbiana definida para su utilización como reactivos diagnósticos e instrumentos para la investigación epidemiológica;
- modificación de genomas microbianos para la producción de mutantes atenuados, estables e inoos como vacunas vivas;
- identificación detallada de la estructura química de los antígenos de manera que sea posible sintetizar determinadas

partes de las moléculas mediante métodos químicos y utilizarlas como vacunas (vacunas de péptidos sintéticos);

- producción, mediante una expresión controlada de genes en microorganismos vectores adecuados, de proteínas microbianas definidas u oligopéptidos para su uso como vacunas o como instrumentos para el diagnóstico y la investigación epidemiológica; y

- producción de anticuerpos antimicrobianos «sintéticos», método que se considera factible pero que todavía no ha sido estudiado detenidamente.

Tecnología de la fusión celular

En 1975, Köhler y Milstein informaron por primera vez sobre la producción de anticuerpos monoclonales de células híbridas obtenidas mediante la fusión de células de mieloma de ratones con linfocitos de animales inmunizados. Esas técnicas han permitido obtener clones celulares inmortales, que segregan continuamente grandes cantidades de anticuerpos contra antígenos específicos de origen bacteriano, vírico o parasitario. Los anticuerpos monoclonales son instrumentos sumamente específicos para determinar la localización de genes antígenos microbianos a fin de identificar los que ofrecen mayores posibilidades para su inclusión en vacunas. Son también útiles para la purificación de antígenos mediante cromatografía de afinidad para su empleo en vacunas.

Entre otras aplicaciones útiles de la tecnología del hibridoma cabe citar las siguientes:

- preparación de anticuerpos monoclonales para el análisis de antígenos microbianos, de tal manera que puedan identificarse estructuras antigénicas de interés para la inmunogénesis y utilizarse para producir vacunas;

- producción en gran escala de inmunoglobulinas monoclonales antimicrobianas definidas, para su utilización en la inmunoprolaxis pasiva o terapia o como reactivos de diagnóstico;

- producción de inmunoglobulina vinculada a toxinas antimicrobianas o anticelulares (es decir, medicamentos determinados) para su uso en el tratamiento; y

- preparación de clones de células inmunocompetentes (células B, células T) que cumplen una función en la investigación inmunológica y también, potencialmente, en la lucha contra la enfermedad.

Investigación paralela

Como algunos de los productos de los citados procedimientos de ingeniería genética pueden ser pequeñas moléculas que en sí mismas son solo deficientemente antigénicas, puede ser necesario desarrollar coadyuvantes aceptables, potenciadores de inmunidad y «portadores» de antígenos. La mejor utilización posible de las nuevas vacunas dependerá también de la evolución de la inmunología. Un grupo científico de la OMS examinó, en julio de 1982, los conocimientos recientes sobre la respuesta inmunológica a los antígenos microbianos en el hombre (1).

Tanto las respuestas humerales (inmunoglobulina) como las respuestas celulares cumplen una función en la inmunidad y en la curación de una infección microbiana. En efecto, la respuesta inmunitaria depende de una serie compleja de componentes interdependientes, y sus características difieren mucho para diferentes tipos de microorganismos. Sin embargo, en la actualidad se cuenta con mucha información nueva sobre las células que participan en la respuesta inmunitaria.

Algunas aplicaciones prioritarias

En virología, una aplicación importante de la nueva biotecnología es el desarrollo de vacunas contra agentes que hasta ahora no han sido cultivados o cuyo cultivo es deficiente. Como ejemplo pueden citarse el virus y rotavirus de la hepatitis B. Este último agente es una causa principal de una grave enfermedad diarreica en la infancia pero su cultivo es muy difícil y no permite la preparación de vacunas convencionales. Mediante el empleo de los nuevos métodos, probablemente podrían elaborarse vacunas contra patógenos peligrosos, tales como los virus de la fiebre hemorrágica africana, sin los riesgos de la utilización de virus infecciosos.

El virus de la gripe presenta problemas especiales de inmunoprofilaxis debido a su alto grado de variabilidad antigénica. Las técnicas modernas pueden utilizarse analíticamente para estudiar el problema de la variación y buscar otros métodos de elaboración de vacunas o de quimioterapia. Se necesita contar con más información sobre factores del huésped en la infección, no solamente para el virus de la gripe sino también para otros virus del sistema respiratorio humano, tales como el virus sincitial respiratorio, antes de poder desarrollar métodos adecuados de inmunoprofilaxis.

Con algunos virus sumamente importantes desde el punto de vista médico, tales como los virus del herpes, el estado latente y la reactivación existen y son factores de complicación en los esfuerzos que se hacen en materia de inmunoprofilaxis. Algunos virus del herpes pueden también estar asociados con la oncogenicidad. Hasta ahora, los esfuerzos por desarrollar vacunas contra estos agentes han tenido poco éxito. Deberían utilizarse activamente métodos de ingeniería genética y de inmunología moderna para estudiar la interacción entre el huésped y el virus y elaborar métodos racionales de lucha. Esto puede exigir conceptos enteramente nuevos.

El desarrollo de péptidos pequeños, sintéticos que imitan las estructuras antigénicas de ciertos virus ha dado ya resultados alentadores. Los virus que pueden ser imitados de ese modo comprenden el virus de la hepatitis B, el virus de la fiebre aftosa (un agente con muchas de las características del poliovirus) y el virus de la rabia. Este sector de actividad merece una exploración y desarrollo cuidadosos para determinar el valor de los péptidos como vacunas.

Aunque muchas enfermedades bacterianas pueden combatirse eficazmente gracias al empleo de vacunas toxoides, la complejidad estructural y antigénica de las bacterias y pará-

sitos es mucho mayor que la de los virus. En el caso de algunos agentes bacterianos importantes, las vacunas tienen poca eficacia y aceptación, y se ha tenido poco éxito con los métodos convencionales de preparación de vacunas contra enfermedades parasitarias. Por consiguiente, los métodos de ingeniería genética son especialmente valiosos para combatir las enfermedades causadas por esos agentes y deberían utilizarse con carácter de urgencia. En el caso de las enfermedades bacterianas, es necesario efectuar investigaciones sobre vacunas contra la tuberculosis, la tos ferina, las infecciones gonocócicas y la lepra. En el campo de la medicina tropical, las principales prioridades para el desarrollo de las vacunas son las enfermedades parasitarias más importantes: paludismo, filariasis, esquistosomiasis, leishmaniasis y tripanosomiasis.

Un nuevo programa de desarrollo de vacunas iniciado por la Organización Mundial de la Salud encargará la realización de investigaciones en determinados sectores en los que el progreso de la lucha contra las enfermedades depende de la producción de nuevas vacunas, del mejoramiento de las vacunas existentes o de la elaboración de medicamentos específicos y otras sustancias, tales como los interferones y moduladores del sistema inmune. La Organización tiene ahora una oportunidad única de orientar los esfuerzos de la biotecnología y de las industrias farmacéuticas hacia las enfermedades para las cuales se necesita con mayor urgencia contar con vacunas eficaces y para poner los frutos de la investigación al alcance de todo el mundo.

Bibliografía

(1) *Vacunas de virus y medicamentos antivíricos: informe de un Grupo Científico de la OMS*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1983. (Serie de Informes Técnicos, No. 693).

(Fuente: Dr. G. C. Schild, Jefe del Centro Colaborador de la OMS para la Normalización de los Productos Víricos, y Jefe de la División de Productos Víricos del Instituto Nacional de Normas y Control Biológico, Londres, Inglaterra y Dr. F. Assaad, Director de la División de Enfermedades Transmisibles de la OMS, Ginebra, Suiza.)

Comentario editorial

Este artículo destaca los posibles beneficios de la biotecnología para la salud pública. La biotecnología proporciona nuevos instrumentos para la prevención y el control eficaz de las enfermedades transmisibles. Una de las aplicaciones clave es la obtención de nuevas vacunas empleando la tecnología de recombinación del ADN. Es posible que esas vacunas resuelvan el problema de la obtención de agentes inmunogénicos contra varias enfermedades importantes, o que reemplacen a ciertas vacunas que no son satisfactorias. Los resultados favorables documentados recientemente en

una evaluación clínica de una vacuna contra la hepatitis B obtenida mediante la recombinación del ADN³ indican claramente que no falta mucho para llegar a la aplicación práctica de esta nueva generación de vacunas. Otra aplicación importante de la nueva biotecnología es la producción de ácido nucleico de especificidad definida para uso como reactivo para diagnóstico e instrumento para las investigaciones epidemiológicas. Empleando la tecnología de fusión celular se han obtenido anticuerpos monoclonales, algunos de los cuales ya se están utilizando para efectuar diagnósticos en varios países de la Región.

La biotecnología moderna ofrece nuevas oportunidades que requieren la participación de la OPS en ese campo. La OPS puede desempeñar una función muy importante en la indicación de las prioridades relativas a la obtención, el

³Scolnick, E. M. y cols. Clinical evaluation in healthy adults of hepatitis B vaccine made by recombinant DNA. *JAMA* 251(21):2812-2815, 1984.

mejoramiento y la evaluación de vacunas, y en la transferencia de las tecnologías de obtención de vacunas y reactivos a los países en desarrollo.

Aunque la biotecnología es muy prometedora en el campo de la obtención de agentes inmunobiológicos, las técnicas tradicionales siguen siendo útiles. En ese marco, la OPS ha desempeñado una función activa en la coordinación y el apoyo de la obtención de nuevas vacunas y el mejoramiento de las existentes empleando métodos tradicionales. Se ha realizado un progreso considerable en la obtención de una vacuna de virus vivo atenuado contra la fiebre hemorrágica argentina, y en breve se llevarán a cabo las primeras pruebas con voluntarios. Otro ejemplo de la participación de la OPS es el progreso realizado en la modernización de la vacuna actual 17-D contra la fiebre amarilla, obtenida en huevos con embrión en Colombia y Brasil. Además, hay planes para la obtención de una vacuna termoestabilizada contra la fiebre amarilla empleando cultivos celulares, que representará un importante avance tecnológico.

Informes de reuniones y seminarios

Reunión Anual de la Sociedad para la Investigación Epidemiológica

La Decimoséptima Reunión Anual de la Sociedad para la Investigación Epidemiológica se celebró en la Escuela de Salud Pública de la Universidad de Texas, Houston, Texas, del 13 al 15 de junio de 1984.

La reunión fue organizada con base en seis simposios que versaron sobre: epidemiología del envejecimiento; agentes infecciosos y enfermedades crónicas; polémicas sobre resultados reproducibles; biología y epidemiología humana; procedimientos en epidemiología ocupacional, y epidemiología de las lesiones. Se presentaron cerca de 200 trabajos sobre esos y otros temas, tales como cáncer, salud materno-infantil, enfermedades cardiovasculares, presión arterial, diabetes, enfermedades transmisibles y procedimientos técnicos.

Las reuniones de 1985 y 1986 tendrán lugar en Chapel Hill, Carolina del Norte y Pittsburgh, Pennsylvania, respectivamente.

Simposio internacional sobre *Salmonella*

Con motivo de la reunión anual de la *American Veterinary Medical Association* celebrada del 19 al 20 de julio de 1984

en Nueva Orleans, Luisiana, E.U.A., se llevó a cabo un simposio internacional sobre *Salmonella*. El simposio, de carácter general, incluyó un análisis de la situación mundial de este microorganismo en relación con la producción ganadera, la preparación de carne y de aves, y la salud pública.

Uno de los objetivos principales de la conferencia fue el de identificar medidas prácticas para prevenir o limitar las infecciones por *Salmonella* en las poblaciones de animales de consumo más extensas y contener la contaminación de los productos derivados de esos animales. Se consideró también el efecto de la *Salmonella* en el comercio internacional, la utilidad de varios programas y reglamentos nacionales de control de *Salmonella* y los problemas planteados por la importancia de las cepas de *Salmonella* adaptadas al huésped, tales como *S. dublin* y *S. gallinarum*.

En general, el simposio fue un mecanismo para llegar a un conocimiento más exacto de los enfoques que han dado resultado en la lucha contra la *Salmonella* a nivel mundial. El día anterior al simposio se celebró una reunión sobre la higiene de los alimentos, en la que también se presentaron trabajos sobre *Salmonella*.

Para más información sobre este simposio, dirijase a: Dr. G. H. Snoeyenbos, General Chairman, International Symposium on *Salmonella*, Paige Laboratory, University of Massachusetts, Amherst, Massachusetts 01003, E.U.A.