

Boletín Epidemiológico

ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD

Vol. 15, No. 1

Marzo 1994

Vacuna Antimalárica: del laboratorio al campo

Introducción

La Estrategia Mundial de la Lucha contra el Paludismo, discutida por la OMS en reuniones interregionales (1991, 1992) y consolidada en la Conferencia Ministerial sobre el Paludismo realizada en octubre de 1992 en Amsterdam, incitó el compromiso de los Gobiernos en dar prioridad a las actividades para la reducción de la morbilidad y prevención de la mortalidad en las poblaciones bajo riesgo⁽¹⁾. Esta estrategia se traduce, básicamente, en la expansión de cobertura del diagnóstico y tratamiento de la malaria a través del reforzamiento y capacitación de la red de servicios de salud, así como del sistema de referencia para la atención de los casos graves y resistentes al tratamiento usual. El conocimiento de las características y distribución de los vectores, y de las condiciones ambientales que favorecen la transmisión, constituyen la base para el reconocimiento y predicción de áreas de riesgo potencial. Se ha reafirmado que el control de la malaria depende no solamente de la organización y manejo de los programas a nivel institucional, sino sobre todo, del desarrollo tecnológico en búsqueda de nuevas y mas efectivas estrategias de intervención. En el control de las enfermedades transmisibles, las vacunas constituyen una estrategia de favorable relación costo-efectividad. El desarrollo de una vacuna antimalárica revestiría en una de las alternativas de apoyo para el futuro control de la malaria.

Inmunidad a la Malaria

Los estudios biológicos, clínicos y epidemiológicos de la interacción huésped-parásito indican que es posible desarrollar una inmunidad concomitante a la infección malárica. En áreas endémicas de alta transmisión, como en ciertas regiones en Africa, donde la transmisión malarica es perenne, la población expuesta a infecciones repetidas adquiere progresivamente un estado de

inmunidad natural a la infección. Es común encontrar niños mayores y adultos con parasitemia y manifestaciones clínicas muy livianas o asintomáticos. Los grupos de mayor riesgo a malaria grave y por ende de mayor mortalidad son los menores de 5 años que todavía no desarrollaron inmunidad, y las mujeres embarazadas. En áreas de endemicidad estacional, inestable, o de baja transmisión, los individuos no adquieren inmunidad natural o no la mantienen en un nivel protector por falta del estímulo antigénico permanente⁽²⁾.

Durante su ciclo evolutivo el plasmodium cambia de formas y presenta al huésped un gran repertorio antigénico. En modelos experimentales se ha logrado inducir protección contra infección y contra transmisión a través de inmunizaciones con cada uno de los estadios del ciclo. En las infecciones naturales en el hombre se ha también demostrado la producción de respuesta inmunológica a los varios estadios biológicos del plasmodium⁽³⁾. Teóricamente, una vacuna podría actuar en cualquier etapa del ciclo de la infección, de la enfermedad y de la patología malárica. Sin embargo, la compleja estructura, la variabilidad morfológica y antigénica del parásito constituyen las principales dificultades para el desarrollo de una vacuna protectora.

El interés en conocer los mecanismos y antígenos relacionados con la inmunidad natural para el desarrollo de vacunas, se justifica por la posibilidad de que la exposición a múltiples infecciones en áreas endémicas podrá reforzar la inmunidad inducida por la vacuna. El enfoque clásico de la vacunación es la de aumentar la inmunidad del huésped contra el parásito para controlar la densidad parasitaria o eliminar la infección. Vacunas contra malaria podrían prevenir o reducir la infección, modificar la gravedad de la enfermedad o de su curso evolutivo, y prevenir o reducir la infectividad a los mosquitos. Más recientemente, se estudia el desarrollo

EN ESTE NUMERO . . .

- Vacuna antimalárica: del laboratorio al campo
- Curso Internacional de Epidemiología

- Transición demográfica en las Américas
- La situación del cólera en las Américas

de "vacunas contra enfermedad" en las cuales se busca una disminución de la morbilidad suprimiendo la respuesta inmunopatológica del huésped⁽⁴⁾. Esta modalidad de vacuna se basaría en la neutralización de antígenos del parásito que inducen la producción de citoquinas en exceso, como por ejemplo, el *factor de necrosis tumoral (TNF)*, que están relacionadas con la severidad clínica de la enfermedad⁽⁵⁾.

La identificación y caracterización a nivel molecular de antígenos inmunodominantes de esporozoitos, merozoitos o de las formas sexuales del plasmodium ha sido la estrategia utilizada en la búsqueda de posibles vacunas. Se analizan las estructuras de las proteínas y su papel en la respuesta inmune en la interacción huésped-parásito. El énfasis ha sido en vacunas contra el *Plasmodium falciparum*, por la morbilidad y mortalidad asociada a su infección. Actualmente, se utilizan dos procedimientos para la obtención de subunidades inmunizantes: la ingeniería genética a través de la técnica de DNA recombinante en bacterias-vectores y la síntesis química de péptidos. Sin embargo, la falta de pruebas funcionales de laboratorio y el valor cuestionable de los modelos animales en la comprensión de la base inmunológica de la protección humana a la malaria, son limitantes en el desarrollo y evaluación de agentes inmunizantes.

Tipos de Vacunas Antimaláricas

- **Vacunas pre-eritrocíticas (antiesporozoito)** - el objetivo de este tipo de vacuna es impedir la infección intrahepática y, consecuentemente, evitar la liberación de las formas sanguíneas del parásito. Esta vacuna sería adecuada a poblaciones residentes en áreas endémicas y, en particular, a inmigrantes no-inmunes en los cuales cualquier nivel de infección puede ser grave. A nivel de la población, esta vacuna reduciría la incidencia de la infección, de la morbilidad y de la mortalidad por malaria. En los primeros intentos de inmunizar individuos contra malaria se demostró que es posible obtener cierto grado de inmunidad de corta duración a través de inoculaciones de esporozoitos atenuados por irradiación⁽⁶⁾. Con la exposición repetida a picadas de mosquitos irradiados, infectados por *P.falciparum*, se obtuvo protección contra inoculaciones artificiales a través de mosquitos infectados no irradiados⁽⁷⁾.

La proteína que recubre la superficie del esporozoito (CS), común a varias especies de plasmodium, ha sido identificada como responsable por la respuesta inmune protectora. Con los avances de la biología molecular ha sido posible clonar y determinar la secuencia de aminoácidos de un epítipo inmunodominante de esa proteína (NANP en *P.falciparum*). Por síntesis de la secuencia repetitiva del péptido se preparó una vacuna sintética, y por técnica de ingeniería genética en *Escherichia coli* se preparó una vacuna recombinante de DNA. Aunque los niveles naturales de anticuerpos anti-

esporozoitos no confieren protección a la infección, la inmuno estimulación específica por medio de vacunas podría inducirla⁽⁸⁾. Sin embargo, los niveles de protección y la duración de la inmunidad obtenida en ensayos clínicos con la vacuna sintética (NANP)₃ absorbida en toxoide tetánico, combinada a hidróxido de aluminio como adjuvante⁽⁹⁾, y con la vacuna recombinante⁽¹⁰⁾, fueron desalentadores. Se observó que la vacuna recombinante es más inmunogénica en los individuos con previa exposición a la infección y con anticuerpos naturales anti-esporozoitos.⁽¹¹⁾

Las investigaciones en el campo de las vacunas pre-eritrocíticas se dirigen a la búsqueda de otros antígenos funcionales de la fase intrahepática y de epítipos protectores relacionados a la inmunidad mediada por células. Todavía no se tienen claro los mecanismos involucrados en la respuesta inmunológica humoral y celular a este tipo de vacuna que permitan entender los posibles mecanismos de acción.

- **Vacunas contra formas sanguíneas asexuales (anti-merozoitos)** - estas vacunas son diseñadas para prevenir y controlar la infección de los glóbulos rojos, la cual es la responsable por las manifestaciones clínico-patológicas de la enfermedad, incluyendo la mortalidad. Una vacuna efectiva debe producir protección clínica contra formas graves y, consecuentemente, reducir la mortalidad. Su acción sobre la transmisión dependerá de su efecto en la infectividad de los individuos vacunados. Teóricamente, se esperaría poca o ninguna alteración en la incidencia de la infección a nivel de la población.

Se ha demostrado que es posible inmunizar animales con merozoitos enteros. Estas formas del parásito son antigenicamente muy complejas y un número grande de antígenos ya fueron caracterizados, clonados y evaluados como posibles vacunas. Anticuerpos monoclonales contra la glicoproteína (MSA1) detectable en la maduración del merozoito a esquizonte, induce inmunidad protectora en animales e inhibe el crecimiento de *P.falciparum* "in vitro"⁽³⁾

El antígeno parasitario que se detecta en superficie del eritrocito (RESA) es efectivo en inducir respuesta de inhibición del crecimiento *in vitro* y parcialmente protector en *Aotus*⁽¹²⁾. En un estudio longitudinal, realizado en Gambia se comparó el perfil inmunológico entre niños que desarrollaron malaria clínica y aquellos con parasitemia asintomática. Se concluyó que anticuerpos contra RESA parecen contribuir a la inmunidad clínica en malaria por *P.falciparum*, pero no se observó asociación entre pruebas de inmunidad celular (proliferación y producción de interferon) a receptores de célula T del antígeno⁽¹³⁾. Pruebas en *Aotus trivirgatus* han sido utilizadas en la evaluación de diferentes proteínas y moléculas híbridas resultantes de síntesis de péptidos. De esta forma se evaluó la molécula polimérica, multiestadío, compuesta de secuencias de péptidos 55kD,

83kD y 35kD del merozoito, combinada a la secuencia repetitiva de NANP de la proteína CS del esporozoito (SPf66)⁽¹⁴⁾.

• **Vacunas bloqueadoras de transmisión antigametocitos** - son vacunas dirigidas a las formas del parásito que transmiten la infección del hombre al mosquito. Estas vacunas no confieren protección al individuo inmunizado, pero confieren, indirectamente, protección a la población por impedir el desarrollo de la infección en el mosquito luego de la picada en un individuo infectado. Su acción en Salud Pública sería reducir la transmisión de la malaria en las áreas endémicas. La eficacia de este tipo de vacuna debe ser determinada indirectamente en pruebas funcionales evaluándose la reducción de infectividad de los mosquitos después de la ingestión de parásitos y sangre de individuos vacunados.

Se ha demostrado que durante la infección los individuos producen anticuerpos contra las formas sexuales del parásito que pueden bloquear la infección de los mosquitos. Varias proteínas en la superficie de los gametos, cigoto o oocinetos del *P.falciparum* pueden inducir inmunidad bloqueadora de transmisión. El antígeno de gameta, 45kD induce inmunidad bloqueadora de transmisión en modelos experimentales. Con una vacuna recombinante del antígeno de oocineto Pfs25 se demostró inmunidad a la transmisión en ratones⁽³⁾.

Evaluación Clínico-Epidemiológica de Vacunas

El principal objetivo en evaluar una vacuna es determinar su utilidad potencial para el control de la enfermedad. La evaluación del grado de protección conferida a los individuos vacunados debe anteceder a la evaluación del impacto de la vacuna en la transmisión. Para que cualquier vacuna sea aprobada por las autoridades de reglamentación sanitaria e implementada en Salud Pública, se requieren estudios clínico-epidemiológicos de complejidad creciente, utilizándose metodologías adecuadas para comprobar su seguridad y eficacia. La Organización Mundial de la Salud ha preparado guías específicas para evaluación de cada tipo de vacuna antimalárica⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Estas guías incluyen recomendaciones para los estudios de campo en lo que se refiere al diseño, selección de las poblaciones de estudio, conducción de los ensayos y análisis de datos. Los estudios deben ser guiados por los principios éticos dictados en la Declaración de Helsinki (1984), resguardando la seguridad, protección y beneficio a los individuos. En la evaluación clínica de cualquier vacuna se reconocen las siguientes fases:

• **Fase I** - se refiere a pruebas clínicas de toxicidad e inmunogenicidad que se realizan después de concluídas las etapas iniciales de experimentación en modelos animales (Fase 0). Los estudios Fase I son realizados

en un número reducido de voluntarios adultos del sexo masculino, no-inmunes, fuera del área endémica, con el objetivo de determinar la dosis y el esquema de vacunación óptimo para un balance adecuado entre efectos colaterales locales y sistémicos y respuesta inmune. Estos estudios pueden incluir como grupo de comparación de individuos inyectados con el eluente o adjuvante de la vacuna, o sustancia placebo.

• **Fase II** - cuando ya se tienen evidencias de la inmunogenicidad y seguridad de la vacuna, sigue la evaluación del efecto protector a través de infecciones artificiales o retos (Fase IIa). La eficacia protectora de la vacuna contra la infección o enfermedad en los vacunados es comparada con un grupo control no vacunado. Estos estudios son realizados bajo estricto control médico, en centros especializados, en individuos no-inmunes, hospitalizados. Durante la Fase IIb se evalúa el efecto protector de la vacuna en condiciones de infección natural en áreas endémicas en un grupo seleccionado de individuos.

• **Fase III** - esta fase tiene como objetivo fundamental evaluar el efecto protector de la vacuna bajo condiciones controladas en la población blanco de futura vacunación. Los estudios se realizan en áreas endémicas abarcando poblaciones expuestas a transmisión natural. La metodología más apropiada en estos casos son los ensayos clínicos doble-ciego controlados con placebo, incluyéndose centenas o miles de voluntarios (dependiendo de la incidencia de la malaria en el área y duración del estudio) quienes son asignados al azar a recibir la vacuna o una sustancia placebo. Se definen con anterioridad los aspectos de interés a ser comparados (puntos finales) entre los grupos de estudio, como por ejemplo: incidencia de parasitemia, incidencia de enfermedad clínica, número de episodios maláricos por grupo, tiempo transcurrido hasta el primer episodio, etc. Además se evalúan los efectos colaterales más raros no identificados en los estudios Fase I y II en los cuales participan un número reducido de voluntarios.

En esa etapa se ha considerado necesario el diseño de estudios "Fase III extendida" involucrando un número mayor de participantes con el objetivo de evaluar diferentes medidas del efecto de la vacuna que no se han podido evaluar en los estudios anteriores. Estos ensayos de campo en población abierta podrán ser diseñados para evaluar: la duración de la protección inducida por la vacuna, el efecto sobre la mortalidad, la relación entre respuesta inmunológica y protección, la eficacia protectora en condiciones de campo en diferentes grupos de la población y en situaciones epidemiológicas distintas, modelos matemáticos de predicción del impacto en la población y en la transmisión, aspectos

operacionales de estrategias alternativas de vigilancia, tasa de esporozoitos en los mosquitos (para vacunas contra formas sexuales), etc.

• **Fase IV** - se refiere a evaluaciones del impacto epidemiológico de la vacuna después de su registro e introducción de rutina en los programas de control en la población expuesta. Solamente en ésta fase se podrá evaluar el efecto real de la intervención en el control de la enfermedad. Con este propósito, se utilizan estudios caso-control, comparándose la proporción de vacunados entre los casos de malaria diagnosticados en el servicio en relación a la proporción de vacunados en un grupo de individuos controles, sanos, seleccionados en la misma población, según criterios pre-definidos. Si la vacunación es protectora contra la enfermedad, la proporción de vacunados entre los casos deberá ser inferior a aquella entre los controles. Por otro lado, cuando la vacuna es introducida de forma progresiva en las comunidades endémicas, se podrá evaluar el impacto de la vacuna en la incidencia de la enfermedad comparándose poblaciones vacunadas y no vacunadas⁽¹⁸⁾, o realizándose estudios de tendencia epidemiológica “antes-después”.

Es importante señalar que el valor de cualquier estudio clínico-epidemiológico depende, fundamentalmente, de la calidad del protocolo y de una rigurosa ejecución del proyecto de investigación⁽¹⁹⁾. Estudios que no contemplan una sólida planificación y/o se encuentran deficientes en la información de línea de base epidemiológica, difícilmente llegan a resultados conclusivos. Las agencias de financiamiento de investigación usualmente indican monitores independientes para seguir todas las etapas del ensayo clínico, asegurándose de la adherencia al protocolo acordado. Compete a los monitores la guarda de los códigos de los productos aplicados (vacuna y placebo) y la decisión de interrumpir el estudio de acuerdo con las condiciones de seguridad y eficacia establecidas.

La validez de las investigaciones para la evaluación de la vacuna y la aceptación de los resultados por las autoridades de reglamentación sanitaria están condicionados a la calidad científica y observación independiente de los ensayos. Los productos a ser probados, los protocolos de estudios clínicos, la aprobación de los aspectos de ética, y el control de calidad de la información deben atender, como mínimo, las guías vigentes establecidas por la OMS - WHO “Good Manufacturing Practices” - *GMP*⁽²⁰⁾ y “Good Clinical Practices” - *GCP*⁽²¹⁾, y las exigencias de reglamentación y aceptabilidad locales.

Medidas del Efecto Protector

El cálculo de la *eficacia protectora (EP)* de una vacuna se basa en la comparación de las tasas de ataque entre los grupos vacunados y placebo, a través de la fórmula $EP = 100 \times (Inv - Iv) / Inv \%$, donde *Inv* = tasa de incidencia de la enfermedad entre los no vacunados y *Iv* = tasa de incidencia de la enfermedad entre vacunados. El valor

obtenido se traduce como la proporción de la incidencia de la enfermedad prevenida por la intervención (eficacia protectora). El objetivo del cálculo es cuantificar el efecto de la intervención en la reducción la incidencia de la enfermedad, evaluándose así, el posible impacto de la intervención en la Salud Pública⁽¹⁹⁾. Se puede también estimar la eficacia protectora como $EP = 100 \times (1 - RR)$, donde $RR = (Iv / Inv)$ es el riesgo relativo de la enfermedad entre los vacunados en relación a los no vacunados. De interés para la Salud Pública es la *proporción atribuible*, definida como la proporción de casos de la enfermedad en la *población total* que se podrá prevenir con la intervención. Obviamente, esta proporción dependerá de la cobertura de la vacunación en la población, de su eficacia protectora y de la incidencia de la enfermedad. Se estima como $[P(1 - RR) \times 100]$, donde *P* es la cobertura vacunal de la población expuesta.

En la evaluación del efecto de una vacuna antimalárica se pueden utilizar diferentes *indicadores* de comparación para expresar su impacto. Se ha considerado la comparación entre la incidencia de parasitemia (sintomático o no), de episodios clínicos febriles, de malaria grave, niveles de parasitemia, tiempo hasta el primer episodio clínico y muertes, en períodos variables de tiempo en relación a la vacunación, y en grupos distintos de la población de estudio. Se hace distinción entre el cálculo de la proporción de individuos protegidos y de la proporción de episodios maláricos prevenidos. Además, en estas comparaciones se debe utilizar procedimientos estadísticos (tasas de incidencia por tiempo-persona o análisis de sobrevivencia) que tomen en cuenta la pérdida de seguimiento de los participantes, como es común en estudios prospectivos de base poblacional. Modelos matemáticos teóricos han sido propuestos para cuantificar los efectos directos e indirectos de vacunas antimaláricas⁽²²⁾

Ensayos de Campo con la Vacuna Colombiana SPf66

La vacuna SPf66 diseñada por el Dr. M.E. Patarroyo, Instituto de Inmunología, Hospital San Juan de Dios, Bogotá, Colombia, consiste de una proteína híbrida, polimérica, sintetizada químicamente, compuesta por tres diferentes epitopes: 35.1, 55.1, 83.1 medidos en kD, de proteínas de merozoitos de *P.falciparum*, intercaladas por la secuencia repetitiva *Asn-Ala-Asn-Pro* (NANP), proveniente de la proteína CS del esporozoito. Entre las diversas proteínas identificadas y purificadas a partir de cepas de *P.falciparum* aisladas de pacientes maláricos, éstas fueron las que se presentaron mas promisorias en el desarrollo de una respuesta inmune protectora en micos *Aotus*⁽¹⁴⁾. En estudios iniciales de Fase I/IIa conducidos en personal militar de Colombia, se demostró que la vacuna es bien tolerada, induce a la formación de anticuerpos contra la molécula SPf66 y confiere protección a retos artificiales con glóbulos rojos

parasitados obtenidos de individuos infectados⁽²³⁾. En estudios subsecuentes en el área de Tumaco, Colombia^(24,25), involucrando un número mayor de voluntarios, se confirmó la seguridad de la vacuna y se clasificó los individuos en cuanto a la respuesta de anticuerpos en altos, intermedios y bajos respondedores, verificándose, posteriormente, una posible asociación entre los alelos HLA DR4 y la deficiencia en la producción de anticuerpos anti-SPf66⁽²⁶⁾. Basados en estos ensayos de campo se concluyó que el mejor esquema de vacunación es el de 3 dosis, vía subcutánea en los días 0, 30 y 180, conteniendo cada una 2mg del péptido sintético adsorbido en alumen⁽²⁷⁾. Se estimó a grosso modo, la eficacia protectora contra infecciones por *P.falciparum* en 82.8% y contra infecciones a *P.vivax* en 60.6%. Sin embargo, no se ha verificado correlación entre la respuesta inmune y protección clínica⁽²³⁾. En otro estudio de campo se observó que el 4,3% de los 9,957 individuos vacunados con 3 dosis presentaron reacciones menores localizadas, como enduración local y eritema. Siete casos de broncoespasmo transitorio fueron reportados⁽²⁸⁾. La vacuna también se mostró segura en niños de 1-14 años⁽²⁹⁾. Se siguieron estudios Fase III en América Latina, algunos de ellos ya concluidos en Venezuela, Colombia y Ecuador, resumidos a continuación. Los resultados reportados en estos estudios motivaron otros grupos de investigadores en Africa, Europa, EUA y Asia a evaluar la vacuna SPf66 en áreas geográficas de alta endemicidad y en poblaciones de mayor riesgo (niños 1-15 años).

Venezuela

En un estudio abierto no controlado en 13 comunidades en el Estado Bolívar, Venezuela, se siguieron por 18 meses, 1.420 individuos vacunados (días 0, 30 y 120) y 938 controles no-vacunados. Se realizaron visitas mensuales a todos los participantes y una toma de muestra a cada 8-10 semanas. El análisis indicó que la vacuna es segura, inmunogénica y ofrece protección contra infecciones a *P.vivax* y *P.falciparum*. Cerca de 7% de los vacunados reportaron efectos colaterales de baja intensidad. Estos efectos colaterales fueron mas frecuentes durante la 2a. y 3a. dosis. Títulos positivos de anticuerpos anti-SPf66 por ELISA estaban presentes en 25.6% de los individuos examinados antes de la vacunación, alcanzando 53.6% después de la 2a. dosis y 76,6% después de la 3a. dosis. Los anticuerpos se extendieron por 1 año después de la 3a. dosis. Se evaluó el efecto protector de la vacuna comparándose tasas acumuladas de incidencia basada en tiempo persona de exposición para los 12 meses siguientes a la vacunación, tomándose en cuenta las diferencias de incidencia entre los grupos de estudio reportadas antes de la vacunación. La eficacia protectora de la vacuna para *P.falciparum* fue estimada en 55% (LC 95%: 21%, 75%) y de 41% (19%, 57%) para *P.vivax*. El 24% de los vacunados

inicialmente seronegativos no se seroconvirtieron. Este estudio es considerado como el primer ensayo con la vacuna SPf66 en población civil en áreas endémicas⁽³⁰⁾.

Colombia

En un estudio a doble ciego controlado con placebo en la localidad de La Tola, Colombia, se vacunaron 1548 voluntarios asignados a dos grupos de estudio (738 vacuna SPf66 y 810 placebo) en los días 0, 30 y 180⁽³¹⁾. Se implementó un sistema de vigilancia activa y pasiva para diagnóstico de casos que se extendió hasta 12 meses después de la 3a. dosis. Alrededor del 1% de los individuos presentaron efectos colaterales livianos a la vacunación. Se observó seroconversión con bajos títulos de anticuerpos en 28% de los vacunados. El cálculo de la eficacia protectora se basó en la razón de tasas estimada por tiempo-persona de exposición. Se estimó en 33.6% (LC 95%: 18%,46%) el efecto protector de la vacuna. La eficacia protectora fue mas elevada en niños de 1-4 años (77%) y en la población adulta >45 años (67%). Varias cuestiones metodológicas han sido levantadas para el cálculo de la eficacia protectora. Se discute si se debe estimar la eficacia en términos de episodios maláricos prevenidos o proporción de individuos protegidos. La interpretación desde el punto de vista de salud pública es distinta.

Ecuador

En la comunidad de La T, municipio de Esmeraldas, Ecuador, se vacunaron en los días 0, 30 y 180 a 537 voluntarios asignados a ciegos a dos grupos de estudio (230 grupo vacuna SPf66 y 238 placebo). La vigilancia activa y pasiva que se extendió por un período de 12 meses después de la 3a. dosis de vacunación, con visitas a todos los participantes del estudio, cada dos meses y manteniendo en funcionamiento una unidad con capacidad para diagnóstico y tratamiento de malaria. Se observaron efectos colaterales locales de pequeña intensidad, principalmente después de la segunda dosis en 19% en grupo SPf66 y en 3.7% del grupo control. A los 30 días después de la 3a. dosis, la prevalencia de anticuerpos anti-SPf66 ascendió a 57% en el grupo vacunado y a 8.8% en el grupo placebo. Durante el seguimiento se diagnosticaron 4 casos de *P.falciparum* en el grupo vacunado (tasa de incidencia= 1,7/1.000 personas-meses) y 12 casos en el grupo placebo (incidencia=5,1/1.000). La eficacia protectora de la vacuna fue estimada en 66.8% (LC 95%: -2.7%, 89.3%)⁽³²⁾.

Comentarios sobre los Ensayos en América Latina

En los estudios realizados en América Latina se ha observado que solamente la pronta atención médica y el seguimiento epidemiológico implementados en las áreas de estudio han sido suficiente para reducir de forma

significativa la incidencia de la malaria. Esto pudo ser verificado en La T (Ecuador), Las Majadas (Venezuela) y especialmente en Aripao (Venezuela), donde se discontinuó el estudio por la interrupción de la transmisión malárica en el área. En otras dos áreas de estudio en Colombia (Rio Rosario, Nariño, y Vigía del Fuerte, Antioquia), donde actualmente se conducen ensayos con la vacuna SPf66, se decidió extender el seguimiento epidemiológico por un período de 2 años en razón de la baja incidencia de la malaria (Patarroyo ME y Restrepo M, información personal). A raíz de la variabilidad/ inestabilidad de los indicadores malariométricos, especialmente en áreas de baja transmisión, se ha considerado necesario realizar, con anterioridad, estudios de determinación de línea de base de la incidencia de la malaria bajo las condiciones de vigilancia que serán introducidas en el transcurso de los ensayos. De este modo se podrá evaluar el impacto del seguimiento epidemiológico en la reducción de la transmisión.

Resultados discordantes en relación al efecto protector de la vacuna SPf66^(35,36) han sido atribuidos a problemas técnicos en la preparación de lotes de la vacuna⁽³¹⁾. La controversia en relación a los resultados clínicos observados en los estudios Colombianos con la vacuna SPf66 se basa en las deficiencias en el diseño de los estudios clínicos iniciales realizados en varias comunidades en el área de Tumaco, Colombia.

La variabilidad y imprecisión entre los resultados de los varios estudios de Fase III descritos pueden ser explicados, en parte, por problemas en el diseño y conducción de los estudios. En general, se identificaron las siguientes limitaciones: la ausencia de precisión en la línea de base de incidencia, anterior a los ensayos; áreas de estudios con baja incidencia; grande variabilidad entre la incidencia esperada y la incidencia observada; baja adherencia de los participantes a las 3 dosis de vacuna/placebo; tamaño de muestra insuficiente para estimaciones precisas y análisis de subgrupos; evaluación de respuesta inmune no uniforme entre los estudios; ausencia de un plan de análisis preciso; control de automedicación insuficiente; medicación antimalárica en exceso por tratamiento presuntivo de la malaria; asignación al tratamiento irregular; sistema de codificación vacuna/placebo inadecuado.

Estudios Fase III en desarrollo en otras Regiones

Tanzania

Con el apoyo y seguimiento del Programa Especial para Investigación y Adiestramiento en Enfermedades Tropicales-TDR/WHO, el Centro Ifakara, Tanzania, desarrolla en un área de alta transmisión un ensayo clínico doble-ciego controlado con la vacuna SPf66, involucrando 600 niños de 1-5 años de edad. El

objetivo es evaluar el efecto de la vacuna en reducir la prevalencia, la intensidad de la parasitemia, y la incidencia de cuadros agudos de la malaria. Dos semanas antes de la aplicación de la vacuna (3 dosis) todos los participantes son tratados con sulfadoxina-pyrimethamine (Fansidar) para evitar los efectos de inmunosupresión asociada a una eventual parasitemia. El seguimiento programado para 18 meses, 12 meses después de la tercera dosis, se concluirá en Diciembre 1994, cuando se abrirán los códigos para el análisis de los datos. Este estudio representa una colaboración entre el Swiss Tropical Institute, Basel, Suiza, National Institute for Medical Research, Tanzania, el Consejo Superior de Investigaciones Científicas de España y la London School of Hygiene and Tropical Medicine⁽³³⁾.

Tailandia

En concertación y con la orientación técnica del Instituto de Inmunología, Bogotá, el Walter Reed Army Institute of Research produjo y formuló en los EUA la vacuna SPf66 bajo las exigencias (GMP) de reglamentación del Food and Drug Administration para ensayos clínicos. Después de concluir de forma satisfactoria estudios de seguridad e inmunogenicidad en adultos y niños residentes en áreas libres de transmisión y en áreas endémicas, se diseñó un estudio Fase IIb a doble ciego en un campo de refugiados en la comunidad de Shoklo, Tailandia. El estudio incluye 1,500 niños, 8-15 años, asignados al azar en dos grupos, SPf66 y vacuna hepatitis B recombinante. El seguimiento y búsqueda de casos será realizada a través de un sistema de visitas diarias a los participantes extendiéndose por 18 meses (Junio 1995). Se determinará la eficacia protectora comparándose el lapso de tiempo desde la 3a. dosis de vacunación hasta la ocurrencia del primer episodio de malaria clínica por *P.falciparum* en el grupo vacunado y grupo control⁽³⁴⁾.

Gambia

Con el apoyo del UK Medical Research Council Laboratories en Fajara, Gambia, y la London School of Hygiene and Tropical Medicine, se lleva a cabo un ensayo Fase III involucrando 600 niños de 6-11 meses de edad, asignados al azar a recibir SPf66 y vacuna antipolio inyectable en 3 dosis. Se evaluará el efecto de la vacuna en prevenir parasitemia y episodios clínicos de malaria⁽³⁴⁾.

El Comité Asesor para el desarrollo de Vacunas para Malaria del TDR/OMS (IMMAL), indica que los resultados de los estudios independientes que ahora se llevan a cabo en otras regiones del mundo, serán esenciales para llegar a conclusiones definitivas en cuanto a los niveles de eficacia protectora conferida por la vacuna SPf66. Se fijó Octubre 1995 como el momento crítico para consolidar la información de los ensayos clínicos y definir estrategias para el desarrollo futuro de la vacuna. Sin embargo, hay que considerar que el efecto de una

vacuna podrá ser muy distinto en diferentes condiciones de presión de infección. El efecto indirecto de la inmunización en reducir el número de los individuos parasitados y el principio de los "efectos dependientes" en la dinámica de transmisión de la enfermedad, pueden llevar a resultados inconsistentes en áreas con condiciones diversas de transmisión. Según IMMAL/TDR/OMS se estima que llevaría por lo menos 5 a 12 años para que una vacuna exitosa en ensayos Fase III pueda ser utilizada en la rutina de los programas de control de la malaria.

Durante la 46a. Asamblea Mundial de la Salud en Ginebra, el Dr. Patarroyo, en nombre del Gobierno de Colombia, ofreció a la Organización Mundial de la Salud los derechos de patente de la vacuna SPf66, para asegurarse que si esta fuese utilizada en Salud Pública, estuviera disponible a los más necesitados y a un costo accesible.

Vacunas Antimaláricas en el Control

Aunque que no se vislumbra a corto plazo la utilización de vacunas antimaláricas en el control de la enfermedad, algunos aspectos merecen consideración. La decisión de introducir vacunas en un programa de control depende fundamentalmente de evaluaciones de costo-efectividad y aceptabilidad social. Se requieren comparaciones entre las alternativas disponibles o de combinación de alternativas, en lo que se refiere al impacto esperado, y de su costo. Se deben considerar los beneficios directos (muertes evitadas, casos prevenidos, individuos protegidos) e indirectos (oportunidad de vacunación múltiples, actividades de atención primaria a la salud, educación en salud, atención materno-infantil, etc), así como los costos directos y indirectos de la vacunación. Análisis de costo-oportunidad permitirá evaluar alternativas más favorables de inversión en salud.

Como en cualquier otra medida de Salud Pública es necesario evaluar la factibilidad de la intervención en términos de la adherencia y cobertura de la población (principalmente si se necesitan múltiples dosis), sostenibilidad (recursos humanos, materiales, físicos), y los aspectos de escala de producción y disponibilidad de la vacuna. En la operación de campo es importante reconocer el tiempo útil de protección, necesidad de revacunaciones, el sistema de distribución de la vacuna, estratificación del área de riesgo, identificando comunidades más vulnerables, y la posibilidad de vacunaciones selectivas o en masa.

Uno de los riesgos que se cuestiona en la introducción de vacunas antimaláricas en áreas de alta transmisión, es la posibilidad de alterar el perfil inmunológico y la inmunidad natural de las poblaciones expuestas, que quedarían sujetas a formas graves y epidemias.

Finalmente, se reconoce que solamente se podrá considerar la introducción de una vacuna como estrategia adicional al control de la malaria en la medida en que se

mejoren las condiciones de vida y de salud en general de la población, y se refuerce la capacidad de la red básica de servicios de salud en el diagnóstico, tratamiento y vigilancia epidemiológica de las enfermedades.

Referencias

- (1) WHO A Global strategy for Malaria Control. Geneva. 1993.
- (2) López-Antuñano F, Schmunis GA. - Chapter 4: Plasmodium of Humans in: Kreier J.P. (ed.) Parasitic Protozoa, Academic Press, Inc. USA, 1993.
- (3) Mendis KN. Malaria vaccine research - a game of chess in: Targett GAT. (Ed.) Malaria, waiting for the vaccine, London School of Hygiene and Tropical Medicine, First Annual Public Health Forum, John Wiley & Sons, 1991
- (4) Playfair JHL, Taverne J, Bate CAW, Souza P. The malaria vaccine: antiparasite or anti-disease? Immunology today, 11:25, 1990.
- (5) UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases, Eleventh Programme Report. Tropical Disease Research, Progress 1991-1992.
- (6) Clyde DF. Immunity to falciparum and vivax malaria induced by irradiated sporozoites: a review of the University of Maryland studies, 1971-75. Bulletin of the World Health Organization, 68(suppl.):9-12, 1990.
- (7) Rieckmann KH. Human immunization with attenuated sporozoites. Bulletin of the World Health Organization, 68(suppl.):13-16, 1990.
- (8) Hoffman SL, Oster CN, Plowe CV, Wollett GR, Beier JC, Chulay JD, Wirtz RA, Hollingdale MR, Mugambi M. Naturally acquired antibodies to sporozoites do not prevent malaria: vaccine development implications. Science, 237:639-684, 1987.
- (9) Herrington DA, Clyde DF, Losonsky G, Cortesia M, Murphy JR, Davis J, Baqar S, Felix AM, Heimer EP, Gillespie D, Nardin F, Nussenzweig V, Nussenzweig V, Hollingdale MR, Levine MM. Safety and immunogenicity in man of a synthetic peptide malaria vaccine against Plasmodium falciparum sporozoites. Nature, 328:257-259, 1987.
- (10) Ballou WR, Sherwood JA, Neva FA, Gordon DM, Wirtz RA, Wasserman GF, Diggs CL, Hoffman SF, Hollingdale MR, Hockmeyer WT, Schneider I, Young JF, Reeve P, Chulay JD. Safety and efficacy of a recombinant DNA Plasmodium falciparum sporozoite vaccine. Lancet i:1277-1281, 1987.
- (11) Shwewood JA, Oster CN, Adoyo-Adoyo M, Beier JC, Gachiohi GC, Nyakundi PM, Ballou WR, Brandling-Bennett AD, Schwartz IK, Were JBO, Wirtz RA, Schneider I, Roberts CR, Young JF, Gross M, Chulay JD. Safety and immunogenicity of a Plasmodium falciparum sporozoite vaccine: boosting of antibody response in a population with prior exposure to malaria. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 85(3):336-340, 1991
- (12) Collis WE, Anders RF, Pappaioanou M, Campbell GH, Brown GV, Kemp DJ, Coppel RL, Skinner JC, Andrysiak PM, Favaloro JM, Corcoran LM, Broderon JM, Mitchell GF, Campbell CC. Immunizations of Aotus monkeys with recombinant proteins of an erythrocyte surface antigens of P.falciparum. Nature, 323:259-262.
- (13) Riley EM, Allen SJ, Troye-Blomberg M, Bennett S, Perlmann H, Andersson G, Smerdman L, Perlmann P, Greenwood BM. Association between immune recognition of the malaria vaccine candidate antigen Pf155/RESA and resistance to clinical disease: a prospective study in a malaria-endemic region of West Africa. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine, 85:436-443, 1991.
- (14) Patarroyo ME, Romero P, Torres ML, Clavijo P, Moreno A, Martínez R, Guzmán F, Cabezas E. Induction of protective immunity against experimental malaria using synthetic peptides. Nature 328:629-632, 1987.
- (15) WHO Guidelines for the epidemiological evaluation of Plasmodium falciparum sporozoite vaccines, Geneva, Document TDR/MAP/SVE/PF/86.5, 1986.
- (16) WHO Guidelines for the epidemiological evaluation of Plasmodium falciparum asexual blood-stage vaccines in populations exposed to natural infection, Geneva, Document TDR/MAP/PF/89.5, 1989.
- (17) WHO Guidelines for community-based trials of vaccines against the sexual stages of malaria parasites, WHO, Geneva, Document TDR/CTD/TBV/92, 1992.
- (18) Smith PG, Hayes RJ. Design and conduct of field trials in: Targett GAT. (Ed.) Malaria, waiting for the vaccine, London School of Hygiene and Tropical Medicine, First Annual Public Health Forum, John Wiley & Sons, 1991.

(19) Smith PG, Morrow RH. (eds.). *Methods for field trials of interventions against tropical diseases - a toolbox*, Oxford Medical Publications, Oxford, 1991.

(20) WHO Guidelines for good manufacturing practices for biological products. WHO Technical Report Series no. 822, annex 1: 20-30, 1992.

(21) WHO Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products. WHO Drug Information, 6(4):170-188, 1992.

(22) Halloran ME, Haber M, Longini IM, Struchiner CJ. Direct and indirect effects in vaccine efficacy and effectiveness. *American Journal of Epidemiology*, 133(4):323-331, 1991.

(23) Patarroyo ME, Amador R, Clavijo P, Moreno A, Guzmán F, Romero P, Tascón R, Franco A, Murillo LA, Potón G, Trujillo G. A synthetic vaccine protects humans against challenge with asexual blood stage of *Plasmodium falciparum* malaria. *Nature* 332: 158-161, 1988.

(24) Amador R, Moreno A, Valero V, Murillo L, Mora AL, Rojas M, Rocha C, Salcedo M, Guzman F, Espejo F, Nuñez F, Patarroyo. The first field trials of the chemically synthesized malaria vaccine SPf66: safety, immunogenicity and protectivity. *Vaccine*, 10(3):179-184, 1992.

(25) Rojas M, Amador R, Posada MA, Patarroyo ME. Desarrollo y pruebas de campo de la vacuna sintética contra la malaria SPf66. *Revista de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia*, 41(2):60-69, 1993.

(26) Murillo LA, Rocha CL, Mora AL, Kalil J, Goldenberg AK, Patarroyo ME. Molecular analysis of HLA DRA-B1 gene in malaria vaccine. Typing and subtyping by PCR technique and oligonucleotides. *Parasite Immunology*, 13:201-210, 1991.

(27) Rocha CL, Murillo LA, Mora AL, Rojas M, Franco L, Cote J, Valero MV, Moreno A, Amador R, Nuñez F, Coronell C, Patarroyo ME. Determination of the immunization schedule for field trials with the synthetic malaria vaccine SPf66. *Parasite Immunology*, 14:95-109, 1992.

(28) Amador R, Moreno A, Murillo LA, Sierra O, Saavedra D, Rojas M, Mora AL, Rocha CL, Alvarado F, Falla JC, Orozco M, Coronell C, Ortega N, Molano A, Velásquez JF, Valero MV, Franco L, Guzmán F, Salazar LM, Espejo F, Mora E, Farfán R, Zapata N, Rosas J, Calvo JC, Castro J, Quiñones T, Nuñez F, Patarroyo ME. Safety and immunogenicity of the synthetic malaria vaccine SPf66 in a large field trial. *Journal of Infectious Diseases*, 166:139-144, 1992.

(29) Patarroyo G, Franco L, Amador R, Murillo LA, Rocha CL, Rojas M, Patarroyo ME. Study of the safety and immunogenicity of the synthetic malaria SPf66 vaccine in children aged 1-14 years. *Vaccine* 10(3):175-178, 1992.

(30) Noya O, Gabaldón Y, Noya BA, Borges R, Zerpa N, Urbáez JD, Madonna A, Garrido E, Jimenez MA, Borges RE, García P, Reyes I, Prieto W, Colmenares C, Pabón R, Barraez T, Caceres LG, Godoy N and Sifontes R. A population-based clinical trial with the SPf66 malaria vaccine in Venezuela. *J.Infec.Dis.*, 1994 (en prensa).

(31) Valero MV, Amador LR, Galindo C, Figueroa J, Bello MS, Murillo LA, Mora AL, Patarroyo G, Rocha CL, Rojas M, Aponte JJ, Sarmiento LE, Lozada DM, Coronell CG, Ortega NM, Rosas JE, Alonso PL, Patarroyo ME. Vaccination with SPf66, a chemically synthesised vaccine, against *P.falciparum* malaria in Colombia. *Lancet*, 341:705-710, 1993.

(32) Sempertegui F, Estrella B, Moscoso F, Piedrahita-C, Hernández, D, Gaybor J, Naranjo P, Mancero O, Arias S, Bernald R, Espinoza ME, Suárez J, Zicker F. Safety, immunogenicity and protective effect of the SPf66 malaria synthetic vaccine against *P.falciparum* infection in a randomized double blind placebo controlled field trial in an endemic area in Ecuador. *Vaccine*, 1993 (en prensa).

(33) Tanner M, Lengeler Ch., Lorenz N, - From the efficacy of disease control tools to community effectiveness. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 87:518-523, 1993.

(34) WHO/PAHO/Instituto de Inmunología. Informal consultation on "Future implementation of malaria vaccines", Bogotá, Septiembre 1993 -Workshop Report.

(35) Ruebush TK, Campbell GH, Moreno A, Patarroyo ME, Collins WE. Immunization of owl monkeys with a combination of *Plasmodium falciparum* asexual blood-stage synthetic peptide antigens. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 43:355-366, 1990.

(36) Herrera MA, Corredor A, Rosero F, Clavijo C, Guerrero R. Failure of a synthetic vaccine to protect *Aotus lemurinus* against asexual blood stages of *P.falciparum*. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 47(5):682-690, 1992.

Fuente: Programa de Enfermedades Transmisibles, División de Prevención y Control de Enfermedades, HPC, OPS.

Curso Internacional de Epidemiología

La Escuela de Salud Pública de la Universidad de Emory y los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) patrocinan el Curso Internacional sobre Servicios de Inteligencia Epidérmica Internacional, a realizarse del 3 al 28 de Octubre de 1994, en Atlanta, Georgia, Estados Unidos. El Curso Internacional es un programa de cuatro semanas, organizado según el Curso Anual de Servicios de Inteligencia Epidérmica (EIS) que brinda el CDC. El objetivo general del programa, es proveer a los participantes de herramientas básicas para su utilización en el quehacer epidemiológico. El curso consiste en:

- Presentación y discusión de principios de epidemiología y de análisis básico de estadística; vigilancia en salud pública; investigación en terreno; encuestas y muestreo y aspectos epidemiológicos de grandes problemas actuales en salud internacional.
- Discusión en grupos pequeños, de problemas basados en investigaciones epidemiológicas reales.
- Presentaciones realizadas por los participantes de datos epidemiológicos de sus países.
- Trabajo de campo con recolección y análisis de datos.

· Entrenamiento en computación en el uso de Epi Info 5, un programa desarrollado por el CDC y la OMS para epidemiólogos, que combina un procesador de textos, con el manejo de bases de datos, análisis y gráficos.

· Presentaciones sobre la organización y trabajo del CDC en Salud Internacional.

La fecha límite para la recepción de solicitudes de inscripción es el 1 de junio de 1994.

Para el envío de solicitudes de inscripción y para mayor información sobre el Curso Internacional (EIS) contactar:

Philip S. Brachman, M.D.
School of Public Health
Emory University
1599 Clifton Road, N.E.
Atlanta, Georgia 30329, U.S.A.
Telephone: 404-7270199
Telex: 810-7518512
Fax: 404-7274590

Transición demográfica en las Américas

La población en América Latina pasó de 11 millones de habitantes en el año 1700, a 30 millones en 1850, con una tasa de crecimiento anual de 0.6%, para llegar a 61 millones en 1900, 165 millones en 1950 y una población estimada en 482 millones en 1995, lo que corresponde a tasas anuales de 1.4% entre 1850 y 1900, 2.0% entre 1900 y 1950 y 2.4% en la segunda mitad de este siglo.

Siendo el volumen poblacional, el crecimiento y la composición por edades de la población de un país, el resultado de la dinámica de los tres factores básicos - mortalidad, fecundidad, migración- todo intento de explicar la dinámica poblacional en el mediano y largo plazo, pasa por establecer un modelo interpretativo que relacione esas variables entre sí y con otras variables del desarrollo económico y social. La aceleración del crecimiento de la población ocurrida en este siglo a nivel mundial constituyó el punto de partida de la teoría de la transición demográfica (TD) que, en sus orígenes, se derivó de la experiencia histórica de los países occidentales, especialmente de Europa, presentándose como una característica del desarrollo contemporáneo. Intenta formular una explicación generalizada del proceso de declinación de la mortalidad y de la fecundidad verificada en países desarrollados de Europa (sin incluir en el modelo el papel de la migración, salvo en casos aislados), proponiendo como hipótesis fundamental la relación estrecha entre el nivel de crecimiento de una población y el desarrollo socioeconómico. Aunque a nivel de casos no se pueda sostener siempre que un menor crecimiento poblacional sea sinónimo de desarrollo, en general parece haber una relación inversa entre esos dos procesos.

En la medida que la tendencia a la reducción de la mortalidad en los primeros años de vida continúe, también cambiará la estructura de edades de la población y de los problemas de salud en la gran mayoría de los países de la Región de las Américas. Si a esto se le agrega la reducción clara observada de la fecundidad en los últimos años, la tendencia al envejecimiento se hará más rápida, a mediano y largo plazo. Con una proporción creciente de la población entrando en la edad adulta y en la tercera edad, los perfiles epidemiológicos de los países de América Latina, tienden cada vez más a reflejar las enfermedades y problemas de salud de las personas adultas y maduras que los de los niños. En algunos países -Chile, Costa Rica, Cuba, Barbados, Bahamas- este proceso se ha acelerado en las décadas recientes por declinaciones rápidas de la mortalidad en la infancia y niñez. Estos cambios demográficos y epidemiológicos

están ocurriendo con distinta intensidad, dependiendo de los niveles de fecundidad y mortalidad existentes, de la distribución de los factores de riesgo que contribuyen a la aparición de las enfermedades y de la eficacia, recursos disponibles, oportunidad y accesibilidad de los servicios para responder a estos cambios. Mas allá de la validez que puedan tener las teorías que intentan explicar estos cambios demográficos y epidemiológicos a partir de los cambios socioeconómicos y políticos, lo que no se puede negar es de que esos cambios han ocurrido y que es plausible pensar y defender la opinión de que la mayoría de esos cambios no son reversibles.

Se entiende por transición demográfica una sucesión de etapas caracterizadas por reducciones en la mortalidad y en la fecundidad. A los efectos de definir estas etapas se utilizarán los indicadores sintéticos de mortalidad y fecundidad, como son la esperanza de vida al nacer (EVN), y la tasa global de fecundidad (TGF). Esto permitirá eliminar la influencia de la estructura de edades, problema que se presenta cuando se trabaja con las tasas brutas de mortalidad y natalidad. Por falta de información generalizada no se incluirá la variable migración, aunque se es consciente de que no es posible estudiar el movimiento poblacional en varios países de América sin tener en cuenta el movimiento inmigratorio. Como clara indicación de la importancia de la migración basta decir que de los 54 millones de emigrantes europeos entre 1815 y 1930, 50 se instalaron en América, de los cuales 32.6 en Estados Unidos, 6.4 en Argentina, 4.7 en Canadá, 4.3 en Brasil, seguidos por Uruguay y Cuba.

Adaptando la presentación realizada por L. Tabah en «World Population at the Turn of the Century» (United Nations, New York, 1989, ST/ESA/SER.A/111), se presentará a la transición demográfica en **5 estadios**, con los siguientes niveles de mortalidad y fecundidad:

Primer estadio (1,1):

Alta mortalidad y alta fecundidad
EVN menor a 45 años y TGF mayor que 6.5.

Segundo estadio (2,2):

Tanto la mortalidad como la fecundidad comienzan a declinar, la baja de la mortalidad se presenta primero en el tiempo.
EVN entre 45 y 55 años y la TGF entre 5 y 6.5.

Tercer estadio (3,3):

Se aceleran las bajas en la mortalidad y fecundidad.
EVN con valores entre 55 y 65 años y TGF entre 3.5 y 5.

Cuarto estadio (4,4):

Bajos niveles de mortalidad y fecundidad.
EVN entre 65 y 75 y TGF entre 2 y 3.5.

Quinto estadio (5,5):

Muy bajo nivel de mortalidad y fecundidad por debajo del nivel de reemplazo.
EVN de 75 o mas años y TGF menor a 2.

Tabla 1
Algunos indicadores de la transición demográfica en la Región de las Américas
(1950-55, 2020-2025)

PAIS	1950-1955			1970-1975			1990-1995			2020-2025		
	TGF	EVN	ETD									
ARGENTINA	3.15	62.5	(4,3)	3.15	67.2	(4,4)	2.79	71.3	(4,4)	2.24	74.1	(4,4)
BAHAMAS	4.22	59.8	(3,3)	2.99	66.6	(4,4)	2.01	72.2	(4,4)	1.85	77.6	(5,5)
BARBADOS	4.67	57.2	(3,3)	2.74	69.4	(4,4)	1.80	75.6	(5,5)	1.85	79.3	(5,5)
BOLIVIA	6.75	40.4	(1,1)	6.50	46.7	(2,2)	4.56	61.2	(3,3)	2.55	72.5	(4,4)
BRASIL	6.15	51.0	(2,2)	4.70	59.8	(3,3)	2.75	66.2	(4,4)	2.00	72.1	(5,4)
CANADA	3.70	69.0	(3,4)	1.97	71.3	(5,4)	1.78	77.4	(5,5)	1.80	80.7	(5,5)
CHILE	5.10	53.7	(2,2)	3.63	63.6	(3,3)	2.66	72.0	(4,4)	2.25	74.6	(4,4)
COLOMBIA	6.76	50.6	(1,2)	4.66	61.7	(3,3)	2.67	69.3	(4,4)	2.09	74.6	(4,4)
COSTA RICA	6.72	57.3	(1,3)	4.33	68.1	(3,4)	3.14	76.3	(4,5)	2.34	79.4	(4,5)
CUBA	4.10	59.4	(3,3)	3.55	70.9	(3,4)	1.87	75.7	(5,5)	2.00	77.0	(5,5)
ECUADOR	6.90	48.4	(1,2)	6.05	58.9	(2,3)	3.62	66.6	(4,4)	2.13	72.5	(4,4)
EL SALVADOR	6.46	45.3	(2,2)	6.10	58.7	(2,3)	4.04	66.4	(3,4)	2.31	74.1	(4,4)
GUADALUPE	5.61	56.5	(2,3)	4.49	67.8	(3,4)	2.16	74.6	(4,4)	1.85	78.8	(5,5)
GUATEMALA	7.09	42.1	(1,1)	6.45	54.0	(2,2)	5.36	64.8	(2,3)	2.92	72.3	(4,4)
GUYANA	6.68	52.3	(1,2)	4.90	60.0	(3,3)	2.55	65.2	(4,4)	2.10	72.8	(4,4)
HAITI	6.30	37.6	(2,1)	5.76	48.5	(2,2)	4.79	56.6	(3,3)	3.67	66.1	(3,4)
HONDURAS	7.05	42.3	(1,1)	7.38	54.0	(1,2)	4.94	65.8	(3,4)	2.69	73.6	(4,4)
JAMAICA	4.22	57.2	(3,3)	5.00	68.6	(3,4)	2.38	73.6	(4,4)	2.10	78.3	(4,5)
MARTINICA	5.71	56.5	(2,3)	4.08	69.2	(3,4)	1.99	76.2	(5,5)	1.85	79.8	(5,5)
MEXICO	6.75	50.8	(1,2)	6.37	62.9	(2,3)	3.16	70.3	(4,4)	2.03	75.3	(4,5)
NICARAGUA	7.43	42.3	(1,1)	6.79	55.3	(1,3)	5.04	66.7	(2,4)	2.55	74.1	(4,4)
PANAMA	5.68	55.3	(2,3)	4.94	66.3	(3,4)	2.87	72.7	(4,4)	2.12	74.3	(4,4)
PARAGUAY	6.80	62.6	(1,3)	5.65	65.6	(2,4)	4.34	67.3	(3,4)	3.10	69.6	(4,4)
PERU	6.85	43.9	(1,1)	6.00	55.5	(2,3)	3.57	64.6	(3,3)	2.23	72.0	(4,4)
PUERTO RICO	5.02	64.8	(2,3)	2.99	72.5	(4,4)	2.16	75.0	(4,5)	2.10	78.0	(4,5)
REPUBLICA DOMINICANA	7.40	46.0	(1,2)	5.63	59.9	(2,3)	3.34	67.5	(4,4)	2.19	73.6	(4,4)
TRINIDAD & TABAGO	5.30	58.2	(2,3)	3.45	65.7	(4,4)	2.74	71.3	(4,4)	2.10	77.2	(4,5)
URUGUAY	2.73	66.1	(4,4)	3.00	68.8	(4,4)	2.33	72.5	(4,4)	2.09	74.6	(4,4)
EDOS. UNIDOS	3.45	69.0	(4,4)	2.02	71.3	(4,4)	2.07	75.9	(4,5)	1.80	79.7	(5,5)
VENEZUELA	6.46	55.2	(2,3)	4.96	66.2	(3,4)	3.12	70.3	(4,4)	2.12	73.7	(4,4)

TGF = Tasa Global de Fecundidad

EVN = Esperanza de Vida al Nacer

ETD = Estadio en la Transición Demográfica (el primer número dentro del paréntesis se refiere al nivel de mortalidad y el que sigue, en el paréntesis, al nivel de fecundidad. El número 1 indica alta mortalidad o fecundidad, el número 5 muy bajo nivel de mortalidad o fecundidad).

En la Tabla 1 se presentan los valores de EVN y TGF para los distintos países de la región para 1950-55, 1970-75, 1990-95 y la estimación de esos valores para 2020-25. También se presenta la categorización del estadio en la transición demográfica (ETD), de acuerdo a las definiciones anteriores de los niveles de fecundidad y mortalidad de 1 a 5; es así que un valor (3,4) representa un nivel 3 de fecundidad o sea entre 3.5 y 5 hijos por mujer, y un nivel 4 de mortalidad, o sea una esperanza de vida al nacer de entre 65 y 75 años. La tendencia general de los valores de la subregión muestran un comportamiento de la TD que se podría sintetizar como de 3 etapas: al principio ganancias apreciables en la EVN y reducciones más lentas, seguida de una etapa intermedia en la cual las reducciones en la fertilidad son más apreciables que la ganancia en la EVN y una etapa final en la cual se enlentecen las reducciones de la fertilidad y sigue aumentando la EVN.

Algunas veces se trata de aumentar el tamaño de las familias dado que, para los niveles de productividad y mortalidad imperantes (con una EVN menor a 45 años sólo llegan a cumplir 15 años la mitad de los que nacen), el aporte económico de los niños que sobrevivan y el soporte para la vejez son fundamentales. De ahí que el comienzo de la transición demográfica y en el pasaje a estadios superiores, necesariamente implica que la mortalidad debe bajar lo suficiente antes de que se pueda observar una declinación en la fecundidad. Se puede verificar esto observando de que salvo excepciones, siempre es mayor el avance transicional en términos de mortalidad que en términos de fecundidad.

Para 1950-55 sólo seis de los 31 países considerados -Bolivia, Guatemala, Haití, Honduras, Nicaragua y Perú-, se encontraban en la primera etapa, que podríamos llamar pretransicional, con esperanzas de vida al nacer menor a 45 años y fecundidad mayor o igual a 6.5 hijos. Para 1970-75, estos países ya habían pasado a otro estadio demográfico con la clara baja de la mortalidad -ganan entre 6 y 13 años de EVN- aunque la baja de la fecundidad se da más lentamente o se mantiene con pocos cambios. Se deduce de lo anterior de que, en términos generales, en la mayoría de los países, la TD ya había comenzado antes de 1950, con varios de ellos -Canadá, EEUU y Uruguay- en estadios avanzados. Cabe destacar que para este último país, Uruguay, para todo el período de observación 1950-95 y para la estimación para dentro de 30 años su estadio es el mismo: (4,4).

Para 1990-95 la mayoría de los países se encuentra en las etapas avanzadas de la TD- niveles 4 ó 5 de mortalidad y fecundidad, quedando afuera los seis países anteriores, más El Salvador y Paraguay. Solamente Haití mantiene una EVN menor que 60 años y 20 de los 30 restantes países ya presentan una EVN mayor de 70 años.

Para 2020-25, sólo Haití y Paraguay no pertenecerían a este grupo y varios de ellos- Bahamas, Barbados, Canadá, Cuba y Estados Unidos- tendrían alrededor de 80 años de EVN, con tasas de fecundidad menores que las que permitirían un reemplazo de la población.

Tabla 2
Cambios demográficos en América Latina

Indicadores	Circa 1950	Circa 1995
Tasa de Natalidad (x 1000)	42.5	25.7
Tasa de Mortalidad (x 1000)	15.4	6.9
Incremento Natural	27.1	18.8
Migración (x 1000)	0.6	-0.8
Esperanza de Vida al Nacer (EVN):		
- Total	51.3	67.9
- Masculino	49.8	65.2
- Femenino	53.1	70.9
Sobrevivientes:		
- a los 15 años:	80%	94%
- a los 65 años:	45%	70%
Tasa General de Fecundidad (TGF):	5.86	3.13
Tasa Neta de Reproducción (TNR):	2.15	1.51
Población menor de 15 años (%):	40.46	33.81
Población de 65 y más años (%):	3.45	5.11
Población urbana (%):	41.7	74.5
Población ciudades más de 1 millón	10.0	30.0
(% total de población):		
Edad Mediana:	19.7	23.2
Relación de dependencia:	78.3	63.7
Tasa de Mortalidad Infantil (TMI):	125	47
Muertes menores de 5 años (%):	45*	26**
Muertes 65 y más años (%):	19*	36**

* 1960-65

** 1985-90

En la tabla 2 se presenta un resumen de los cambios asociados a la TD en América Latina en el período 1950-1995, durante el cual, la Región pasó de un estadio (2,2) en 1950-55, a (2,3) en 1960-65 y 1970-75, a (3,3) en 1980-85 y (4,4) en 1990-95.

La convergencia de los comportamientos de las EVN y TGF, desde valores tipo (1,1) o (1,2) hacia valores tipo (4,4), (4,5) o (5,5), se puede apreciar al seguir la trayectoria de algunos países. Es así que Bolivia pasa de (1,1) a (2,2) y (3,3) desde 1950-55 a 1990-95 y se estima que llegue a (4,4) en 2020-25. Es similar lo que ocurre con Ecuador, Guatemala, Haití, Honduras y Nicaragua, países que estaban en la situación pretransicional al comienzo del período de estudio. Para otros países que ya habían comenzado la transición la evolución es similar, con algunas variantes, todas debidas a un rezago en la baja de la fecundidad con respecto a la mortalidad, en las primeras etapas.

Otra manera de apreciar la convergencia es mediante la comparación a lo largo del tiempo de los rangos de variación, entre países, de las EVN y TGF. Mientras que en 1950-55 el rango de la EVN era de 31.4 años (Canadá y Estados Unidos, 69 frente a 37.6 de Haití), en 1990-95 se pasa a 20.8 (Canadá 77.4, Haití 56.6) y se estima que para 2020-25 llegara a 14.6 (Canadá 80.6, Haití 66.1). Para la fecundidad el rango varía desde 4.7 hijos en 1950-55 (Uruguay 2.73, Nicaragua 7.43), a 3.26 en 1990-95 (Canadá 1.78, Nicaragua 5.04), estimándose para 2020-25 en 1.87 (Canadá y EEUU 1.80, Haití 3.67).

Si definimos rezago demográfico a una diferencia de 2 entre los niveles de mortalidad y de fecundidad encontramos que había rezago solamente al comienzo del período de análisis, 1950-55, ya que tanto Paraguay como Suriname presentaban niveles 3 de mortalidad, o sea que ya se había avanzado claramente en la reducción de la mortalidad, especialmente Paraguay, mientras que la fecundidad era superior a 6.5 hijos por mujer.

El comportamiento diferencial de los dos componentes analizados ya se apreció anteriormente con la reducción primero de la mortalidad y después de la fecundidad, en los primeros estadios de la transición

demográfica, siendo este rezago variable según el país. Pero en la última década, ha habido una reducción notoria de la fecundidad, mas allá de lo previsto. Mientras se observan pocos cambios en las proyecciones realizadas en 1988 por Naciones Unidas de la EVN para los países de la Región, en el período 1990-95, en relación a 1992 (con excepciones: Bolivia aumenta 5 años), no ocurre lo mismo con la TGF. Al haberse integrado los resultados de los Censos, especialmente en países que tenían alta fecundidad, es posible prever una aceleración de la transición demográfica, por reducción acentuada de la fecundidad en las próximas décadas.

Referencias

- World Population Prospects: The 1992 Revision, U.N, N York 1993
- World Population Monitoring 1991, U.N, N York 1992
- America Latina: Tasas de fecundidad por edad 1950-2025, CELADE, Boletín Demográfico, Julio 1993
- The State of World Population 1993, United Nations Population Fund, 1993
- Dinámica de la población y desarrollo en el Caribe, CEPAL/UNFPA/CELADE, Conf. reg. Latinoamericana y del Caribe sobre Población y desarrollo, México, D.F., 29 abril-4 de mayo 1993
- The Epidemiological Transition, Gribble J N and Preston S H Editors, (National Academy Press, 1993)
- Emigration from Europe 1815-1930, Baines D., (Macmillan, 1991)
- World Population at the Turn of the Century, United Nations 1989; Population Studies no. 111
- Statistical Abstract of the United States 1992, Bureau of the Census
- A Concise history of World Population, Massimo Livi-Bacci (Blackwell 1992)
- La población de America Latina, N.Sánchez Albornoz (Alianza Universidad, 1973)
- World Population Profile: 1991, Bureau of the Census, 1991
- Child mortality trends ; in Population Newsletter, Number 55, June 1993; United Nations

Fuente: Programa de Análisis de la Situación de Salud, HDA/HDP, OPS.

La situación del cólera en las Américas

En el siglo XIX las Américas sufrieron todo el rigor de las primeras cinco pandemias de cólera, durante las cuales se vieron afectados todos los países de la Región y hubo decenas de miles de casos y miles de defunciones. Después de la instalación de sistemas de abastecimiento de agua y alcantarillado en muchas de las grandes ciudades, el cólera desapareció de América hacia fines de siglo, no llegando a afectarla la sexta pandemia de principios del siglo XIX. Esta situación se mantuvo durante los 30 primeros años de la séptima pandemia, que se inició en 1961, incluso cuando el cólera llegó al continente africano donde se propagó entre 1970 y 1973, hasta producirse la alarma cuando surge la epidemia de cólera en la costa septentrional del Perú en enero de 1991.

Los primeros casos de cólera se detectaron en Chancay, cerca de Lima, y se confirmó que la causa era el *Vibrio cholerae* O1 toxigénico (biotipo El Tor, serotipo Inaba). En pocos días surgieron nuevos casos en varias de uno a otro país en América del Sur, por lo que, sorprendió su aparición en una pequeña comunidad del centro de México en junio de 1991. A pesar de los esfuerzos realizados, no se pudo contener la infección, que llegó a afectar gran parte del país; las tasas más altas se registraron a lo largo de la costa sur del golfo de México y los estados fronterizos con Guatemala. En 1992 siguieron produciéndose brotes alcanzando la máxima en agosto. En 1993, México tuvo más casos con variación estacional y presentó una distribución geográfica similar, ocurriendo brotes en la capital y muchas ciudades grandes, como Puebla.

La enfermedad se propagó desde México hacia el sudeste hasta América Central y desde Colombia hacia el noroeste hasta Panamá. Después de brotes pequeños en el último trimestre de 1991, tanto Guatemala como El Salvador sufrieron grandes epidemias a mediados de 1992 que coincidieron con la temporada normal de enfermedades diarreicas. Guatemala registró un aumento de casos en la segunda mitad de 1993, siendo el total ese año de 30.604 casos, un 99% más alto que 1992. El Salvador tuvo pequeños brotes en la primera mitad de 1993, pero uno mayor comenzó en diciembre con casi 2.000 casos semanales, el que pareció relacionarse con los viajes durante las fiestas navideñas. El mayor número de casos ocurrió en la zona metropolitana de San Salvador, especialmente entre la gente pobre que vive en zonas urbanas marginales.

Panamá fue afectado con severidad en 1991,

especialmente en la provincia de Darién y su tasa de incidencia ocupó el tercer lugar entre las más altas registradas en América para ese año. Esa tasa aumentó a más del doble en 1992, pero en 1993 disminuyó en un 99%. Nicaragua detectó su primer caso en noviembre de 1991, pero la enfermedad no se propagó hasta abril de 1992, cuando comenzó una epidemia de grandes proporciones que afectó el sur y el oeste del país. En 1993 el cólera se había propagado a los lugares más remotos de las regiones Central y del Atlántico. En la segunda mitad de 1993, Honduras tuvo más casos que en los dos años anteriores. En contraste, Costa Rica solo tuvo un número limitado de casos en 1992 y 1993.

A pesar de su larga frontera con el Perú, Bolivia no detectó casos sino, hasta agosto de 1991, siete meses después de aparecer los primeros en Perú. La infección permaneció confinada a las zonas alrededor de La Paz hasta febrero de 1992, cuando se propagó a las regiones tropicales bajas y produjo más de 22.000 casos ese año. La enfermedad llegó a la Argentina y con el tiempo al Paraguay, continuando las epidemias en 1993, al sur de Bolivia y el norte de Argentina. Mientras tanto, siguió extendiéndose a lo largo de la costa Atlántica de América del Sur, pasando por Venezuela y alcanzando a las tres Guayanas. En 1993 Suriname no reportó casos y Venezuela, Guyana y la Guayana Francesa notificaron menos casos que en 1992.

Para fines de 1991, el cólera se había presentado en 15 países, desde México en el norte hasta Chile en el sur y de la costa del Pacífico del Perú a la costa del Atlántico del Brasil. En 1992 se vieron afectados 5 países más. Solo un país continental latinoamericano, el Uruguay, no se vió afectado en momento alguno durante los tres años de 1991 a 1993. Ninguno de los estados y territorios insulares del Caribe detectó casos, aunque todos mantuvieron una vigilancia reforzada. Las características generales de la enfermedad en las Américas fue similar a la presentada en Perú, que tuvo el 82% de todos los casos notificados en 1991, el 60% en 1992 y el 36% en 1993. A las Américas correspondió el 67% de todos los casos registrados en el mundo entero desde 1991 hasta 1993, que son los años en que se han notificado más casos en la séptima pandemia de cólera.

A pesar de los esfuerzos por promover la uniformidad en la definición de caso de cólera y de la notificación entre países, se emplearon definiciones diferentes y se

aplicaron criterios distintos para la notificación, variando además la calidad de la misma dentro de los países. Por tanto, las comparaciones de las tasas de incidencia deben tener en consideración estas diferencias. En 1991, las tasas en Perú y Ecuador excedieron de manera importante las de otros países; el 1,5% de la población del Perú sufrió una enfermedad parecida al cólera. Las tasas también fueron relativamente altas en Panamá y América Central. Las tasas en esos países se mantuvieron elevadas en 1992 y ese año Bolivia registró la segunda tasa más alta de las Américas después de Perú. En 1993, Perú y Guatemala presentaron las tasas más altas (32 casos por 10.000 habitantes), seguidos de Nicaragua, El Salvador y Bolivia (16, 12 y 12 casos por 10.000 habitantes, respectivamente).

Es importante tener presente al valorar las 8.793 defunciones atribuidas al cólera en los primeros 36 meses de la epidemia, que además de éstas muertes, cada año se estiman que ocurren 150.000 muertes por enfermedades diarreicas entre niños menores de cinco años. Sin embargo, se debe recordar que el cólera no tratado se relaciona con una letalidad del 30 al 50 por ciento. Los 951.820 casos de cólera notificados en las Américas entre 1991 y 1993 recibieron tratamiento en una institución médica y más de la mitad requirió hospitalización. Estas cifras impusieron una carga tremenda sobre los servicios de salud y se estiman en por lo menos 100.000, las personas que habrían muerto de no haber recibido tratamiento adecuado.

Efectivamente, este fue el logro más notable. En el Perú, excepto al comienzo de la epidemia, la tasa de letalidad se mantuvo por debajo del 1%. En la mayoría de los demás países, la letalidad fue inferior al 2%, aunque se observaron algunos, con tasas más altas en las primeras etapas de la epidemia. El aumento registrado posteriormente en las tasas de letalidad, como las observadas en Bolivia, Panamá y Nicaragua, renovaron la preocupación con respecto a la atención correcta de los casos.

En todos los países afectados, el cólera predominó como una enfermedad de adultos. Más del 75% de los casos ocurrieron entre personas mayores de cinco años, en contraste con otras enfermedades diarreicas agudas, donde el 75% normalmente se registra en niños menores de cinco años. En algunos países predominaron los varones entre los casos notificados, desconociéndose si esto se debió a una mayor exposición de los mismos o a una mayor tendencia a solicitar tratamiento por los pacientes de este sexo. El riesgo de morir de cólera no se

relacionó con la edad o el sexo. En los casos en que se evaluaron las muertes por cólera, éstas tuvieron relación con el acceso y uso de los servicios de salud: los que fallecieron generalmente no solicitaron atención médica o llegaron tarde a las instituciones de salud. Si bien las tasas generales de mortalidad por cólera fueron bajas, existen grandes diferencias dentro de los países, ya que las zonas más remotas y menos accesibles presentaron tasas 10 a 20 veces más altas que las de las ciudades capitales, donde el acceso a los servicios de salud es más fácil. Esta fue la situación que presentó Nicaragua, donde a medida que la enfermedad se propagaba entre poblaciones a las que era difícil llegar por estar situadas en lugares remotos o debido al conflicto civil, la tasa de letalidad fue aumentando hasta alcanzar el 5% a mediados de 1993. El aumento en la tasa regional de letalidad, que alcanzó el 1,1% en 1993, puede guardar relación con varios factores, entre ellos la subnotificación de casos que sobrevivieron, la presencia de la enfermedad en zonas menos accesibles y el tratamiento inadecuado de los casos.

En América Latina se hicieron pocas investigaciones para identificar los modos específicos de transmisión y los factores de riesgo del cólera. En América Latina, al igual que en otras partes, el cólera fue una enfermedad que afectó casi exclusivamente a los pobres. En algunas de las ciudades mayores del Perú, el agua municipal potable no hervida fue un importante factor de riesgo, y el agua sumamente contaminada distribuida por sistemas deteriorados probablemente desempeñó un papel importante en la rápida y extensa propagación del cólera. Incluso en ese país, las personas que contaban con algunos recursos aprendieron enseguida a desinfectar el agua o a obtener agua salubre y el cólera se convirtió en una enfermedad de quienes carecían de medios y conocimientos.

En todos los países, los alimentos que se preparaban, manipulaban o almacenaban incorrectamente, de tal manera que se contaminaban con bacilos del cólera, fueron una importante fuente de infección. En algunos, se demostró que los pescados y mariscos obtenidos de aguas contaminadas y mal cocidos fueron la causa de casos de cólera.

En toda América Latina y el Caribe se acostumbra descargar las aguas residuales sin ningún tratamiento en ríos, lagos y océanos. Además, muchas veces se utilizan para regar siembras, especialmente de hortalizas, que requieren grandes cantidades de agua y fertilizante. El riesgo de contaminar estas cosechas es obvio, aunque no

Cólera en las Américas
Casos notificados y defunciones* por país y año
1991 - 1993

PAIS	Primer caso reportado	Casos			Total Casos	Fallecidos			Total Fallecidos	Letalidad 1991-1993
		1991	1992	1993		1991	1992	1993		
América del Sur										
Argentina	02/05/92	0	553	2,070	2,623	0	15	33	48	1.83
Bolivia	08/26/91	206	22,260	9,189	31,655	12	383	230	625	1.97
Brasil	04/08/91	2,101	30,054	49,956	82,111	26	359	535	920	1.12
Chile	04/12/91	41	73	28	142	2	1	0	3	2.11
Colombia	03/10/91	11,979	15,129	230	27,338	207	158	4	369	1.34
Ecuador	03/01/91	46,320	31,870	6,347	84,537	697	208	55	960	1.13
Guyana Francesa	12/14/91	1	16	2	19	0	0	0	0	0
Guyana	11/05/92	0	556	66	622	0	8	2	10	1.60
Paraguay	01/25/93	0	0	3	3	0	0	0	0	0
Perú	01/23/91	322,562	212,642	71,448	606,652	2,909	727	575	4,211	0.69
Surinam	03/06/92	0	12	0	12	0	1	0	1	8.33
Venezuela	11/29/91	13	2,842	409	3,264	2	68	10	80	2.45
México y Centro América										
Belice	01/09/92	0	159	135	294	0	4	3	7	2.38
Costa Rica	01/03/92	0	12	14	26	0	0	0	0	0
El Salvador	08/19/91	947	8,106	6,573	15,626	34	45	27	106	0.68
Guatemala	07/24/91	3,674	15,395	30,604	49,673	50	207	306	563	1.13
Honduras	10/13/91	11	384	1,925	2,320	0	17	27	44	1.90
México	06/13/91	2,690	8,162	10,712	21,564	34	99	193	326	1.51
Nicaragua	11/12/91	1	3,067	6,473	9,541	0	46	220	266	2.79
Panamá	09/10/91	1,178	2,416	42	3,636	29	49	4	82	2.25
Estados Unidos	04/09/91	26	103	18	147	0	1	0	1	0.68
Total		391,750	353,811	196,244	941,805	4,002	2,396	2,224	8,622	0.92

* Este reporte es hasta el 31 de Diciembre de 1993.
Fuente: Ministerio de Salud de los Países, OPS/OMS/CDD.

se ha demostrado que esta práctica esté relacionada con la transmisión del cólera. Cuando ocurrieron muertes por cólera en Santiago de Chile, las autoridades destruyeron campos que empleaban ese tipo de riego y prohibieron la venta de verduras y ensaladas crudas en restaurantes. Los casos de cólera cesaron en 1991 después de la prohibición, pero volvieron a surgir en 1992 y 1993. Lamentablemente, no se hicieron estudios de casos y testigos para confirmar si la enfermedad tuvo algo que ver con el consumo de estos alimentos.

En contraste con lo que se experimentó en el siglo XIX, el cólera en las Américas en los años noventa ha sido una enfermedad predominantemente rural en varios países. Algunas de las ciudades mayores, como Lima y Guayaquil, fueron gravemente afectadas, pero en todos los países los peores efectos de la enfermedad los sufrieron los pobres de las zonas rurales, que carecen de servicios de agua y saneamiento. La reciente aparición del cólera en algunas de las ciudades mayores de la Región, incluidas la ciudad de México, São Paulo y Rio de Janeiro, indica que las zonas más densamente pobladas y pobres pueden correr el riesgo de epidemias potencialmente explosivas. No obstante, es probable que el cólera persista entre los pobres de zonas rurales, lo cual planteará constantes problemas de tratamiento y prevención.

Entre 1991 y 1993, los países de la Región y la Oficina Sanitaria Panamericana enfocaron la epidemia de cólera como una situación de urgencia. Enseguida tomaron medidas intensivas para establecer y mejorar la vigilancia y divulgar información sobre la epidemia. Los proveedores de atención de salud recibieron instrucciones sobre la atención correcta de los casos para prevenir muertes y complicaciones, y se hizo hincapié en la distribución y uso de sales de rehidratación oral. En todos los países se aumentó la capacidad de los laboratorios para confirmar el diagnóstico de casos, hacer pruebas de sensibilidad a los antibióticos e identificar los vibriones

en los alimentos y el agua. Se elaboraron métodos para suministrar agua desinfectada, eliminar excretas humanas y manipular alimentos para prevenir la contaminación, y se pusieron en práctica en miles de comunidades. Las actividades de prevención hicieron un uso extensivo de estrategias de comunicación social para apoyar la educación sanitaria. Para ayudar a aplicar estas medidas de urgencia, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) movilizó más de US\$ 21 millones de la comunidad internacional. La prueba de que estas medidas produjeron un efecto positivo se demuestra por la reducción de la incidencia del cólera en varios países, de la infección por *Salmonella typhi* en Chile, y de la diarrea por causas distintas del cólera en Costa Rica, Nicaragua, México y otros países.

Desde hace 15 o más años, los servicios de salud y ambientales, incluidos los sistemas de agua y saneamiento, se deterioraron gravemente por la falta de mantenimiento o inversiones para atender la creciente demanda. La OPS ha estimado que se necesita invertir más de 210.000 millones de dólares en servicios ambientales y de salud durante los próximos 10 años para corregir las deficiencias y colocar de nuevo a las Américas en una situación en la que dejen de ser susceptibles a epidemias del cólera. Mientras no se hagan estas grandes inversiones, es probable que el cólera persista en muchos países de la Región. En el Perú, Ecuador y algunas naciones de América Central, parece que ha surgido una modalidad estacional del cólera, lo que indica que la infección quizá ya se haya vuelto endémica. Será preciso continuar y ampliar las actividades preventivas mencionadas anteriormente a fin de limitar las repercusiones del cólera, hasta que se puedan corregir las deficiencias en los servicios de salud y ambientales.

Fuente: División de Prevención y Control de Enfermedades, HPC, Programa Análisis de la Situación de Salud, HDA, y Programa de Control de Enfermedades Diarréicas, HMP/CDD, OPS.

El Boletín Epidemiológico de la OPS se publica en forma trimestral en inglés y español.
Forma parte de la colección de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos.
Impreso en papel sin ácido.



ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD

Oficina Sanitaria Panamericana, Oficina Regional de la

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD

525 Twenty-Third Street, N.W.

Washington, DC 20037