

## CONFERENCIA INTERNACIONAL SOBRE VACUNAS CONTRA LAS ENFERMEDADES PRODUCIDAS EN EL HOMBRE POR VIRUS Y RICKETTSIAS<sup>1</sup>

Una conferencia organizada por la Organización Panamericana de la Salud y la Organización Mundial de la Salud, y llevada a cabo en Washington, D.C., del 7 al 11 de noviembre de 1966, consideró las posibilidades y perspectivas actuales en materia de inmunoprofilaxis contra las enfermedades producidas en el hombre por virus y rickettsias. Participaron más de 300 eminentes científicos y expertos de todo el mundo. A continuación se presenta un breve resumen de los informes presentados durante esta conferencia.

*Viruela.* Hubo general acuerdo en estimar que, en la actualidad, se han clarificado las condiciones necesarias para un control efectivo de la viruela, y que se han consolidado las bases técnicas y de laboratorio para tal empresa. Sin embargo, resta aún la incertidumbre sobre si los pertinentes problemas financieros, sociológicos y administrativos pueden solucionarse dentro de plazos previsibles.

En lo que respecta a la política que deben adoptar los países desarrollados que están libres de viruela endémica, se presentaron diferentes opiniones. No puede negarse que el uso masivo de la vacuna antivariólica se asocia con riesgos de tal magnitud que, de acuerdo con las normas de seguridad que actualmente rigen, probablemente el producto resultaría inaceptable si se presentara la cuestión de otorgarle la correspondiente licencia para su elaboración y distribución. Existe una obvia necesidad de contar con cepas de vacuna más atenuadas que mantengan su capacidad inmunogénica, así como con productos mejor defini-

dos que los que están actualmente en uso. Se informó que el progreso realizado en este sentido justificaba un moderado optimismo.

*Enterovirus.* Está hoy bien documentado el hecho de que es posible llegar a un control prácticamente total de la poliomiélitis, así como a una sustancial reducción—si no a la erradicación—de la flora de cepas de poliovirus silvestres. Al parecer, estos objetivos podrían alcanzarse mediante el uso de vacunas tanto de virus vivo como de virus inactivado, siempre que estas últimas sean de suficiente potencia. Al margen del tipo de vacuna que se use, el éxito depende de que se alcance una suficiente cobertura de la población expuesta al riesgo, y de que se mantenga un nivel satisfactorio de inmunidad general. Esto último incluye una continua y sistemática vacunación de la población de lactantes, y puede requerir encuestas serológicas y posiblemente la revacunación, todo ello en forma periódica.

Se señaló que la poliomiélitis está comenzando a aparecer como un problema médico reconocido también en las regiones tropicales. Es lógico esperar que, por interferencia, la abundancia de otros enterovirus en circulación en los trópicos presente problemas especiales en relación con los intentos de aplicar vacunas antipoliomielíticas de virus vivos en tales regiones.

Se discutió la importancia médica de los enterovirus no poliomiélticos y se mencionó que algunos—tales como los coxsachievirus de los tipos A7, B2 y B5, y los echovirus del tipo 9—son lo suficientemente importantes para justificar el desarrollo y la aplicación de vacunas específicas.

*Sarampión.* La vacuna de virus vivo contra el sarampión, tanto la original (Edmonston B) como las cepas más atenuadas desarrolladas posteriormente, se han usado en gran escala en los Estados Unidos de América, la Unión Soviética, África Occi-

<sup>1</sup> Informe preparado por el Dr. Sven Gard, del Departamento de Investigaciones sobre Virus, Instituto Karolinska, Estocolmo, Suecia, en base a los informes parciales de la Conferencia presentados por los doctores E. H. Lennette, C. H. Stuart-Harris, H. A. Wenner, A. M.-M. Payne, W. Chas. Cockburn, M. R. Hilleman, F. O. MacCallum, J. P. Fox y J. H. Dingle.

Las actas de la Conferencia (documentos de trabajo presentados, discusión de los mismos y lista completa de participantes) serán publicadas por la Organización Panamericana de la Salud a principios de 1967.

dental, Chile y el Reino Unido. Estas vacunas no han producido reacciones serias, aunque se observó pirexia en cierta proporción de los vacunados, y convulsiones en considerablemente menos del 1 por ciento. Las vacunas mencionadas han proporcionado una inmunidad sólida y, presumiblemente, de larga duración.

Las vacunas inactivadas no se han empleado tan ampliamente. Se dispone de dos, ambas vacunas de virus entero, y se han realizado pruebas experimentales de una tercera, preparada a partir de la hemaglutinina de virus desintegrado. Disponiendo de productos suficientemente potentes, y con un plan de inmunizaciones que incluya una inyección de refuerzo después de un intervalo adecuado, se han obtenido muy altos títulos de anticuerpos y, al parecer, un buen nivel de protección. La inmunización primaria con virus inactivados puede inducir un estado de hipersensibilidad, el que a la vez deriva en reacciones locales y generales inesperadas cuando hay una exposición posterior a los virus de sarampión, tanto atenuados como silvestres.

Los estudios preliminares llevados a cabo sobre la vacuna contra el sarampión combinada con la antivariólica y con otras vacunas han dado resultados promisorios.

**Rubéola.** La rubéola ocurre en forma epidémica con intervalos de aproximadamente siete años (en los Estados Unidos de América). La mayoría de los casos se encuentra en niños menores de 15 años de edad, pero no son infrecuentes los casos de infección en adolescentes y adultos jóvenes. La distribución por edades de la inmunidad serológica, cuando se la compara con la que se refiere al sarampión, muestra un desplazamiento de aproximadamente seis años hacia los grupos más altos de edad. La enfermedad es, en sí misma, benigna; pero asume importancia médica debido al hecho de que la infección durante el primer trimestre del embarazo puede transmitirse al feto, provocando abortos, mortinatos o varios

defectos congénitos en una proporción considerable de casos.

Encuestas realizadas en los Estados Unidos y en el Japón han mostrado que entre un 10% y un 30% de las mujeres en edad de concebir son susceptibles a la enfermedad. El reciente desarrollo de una prueba de inhibición de hemaglutinación ha facilitado considerablemente las encuestas serológicas, y se puede esperar que en un futuro próximo se contará con mayor información sobre la ecología del virus de la rubéola.

Hay cierta evidencia, aunque aún no concluyente, de que el tratamiento con globulina gamma puede reducir la incidencia de la enfermedad clínica, así como de que puede reducirse en forma similar la incidencia de los defectos congénitos.

Se han obtenido varias variantes atenuadas de virus de rubéola por medio de pases seriados en cultivo de tejidos, y se ha experimentado con las mismas en monos y en niños. Se ha descubierto que tales cepas producen infecciones subclínicas, con poca o ninguna diseminación de virus, pero con conversión serológica y aparente protección contra la enfermedad natural.

**Parotiditis.** La parotiditis causa a veces serias complicaciones en los adultos, por lo cual parecería indicado contar con una vacuna segura y efectiva, que proveyera una protección duradera. Las pruebas realizadas con vacunas inactivadas no han sido alentadoras hasta el momento, pues la inmunidad obtenida mediante las mismas ha sido de corta duración. La vacuna de virus vivo atenuado ha sido desarrollada y probada durante varios años en la Unión Soviética, y ahora también en los Estados Unidos. En ambos casos se ha descubierto que los pases seriados en cultivos de tejido se asocia con una atenuación continuada y gradual, que puede dar como resultado la pérdida de infectividad para el hombre y, en consecuencia, también la pérdida de capacidad inmunogénica. A un nivel adecuado de atenuación, estas cepas han mostrado su

capacidad para inducir infecciones subclínicas, sin diseminación de virus, pero con la producción de inmunidad serológica y protección contra la enfermedad natural. Sin embargo, al parecer es necesario estudiar más lo referente a la duración de la inmunidad.

Los resultados de que se ha informado hasta ahora pueden considerarse como claramente satisfactorios o altamente promisorios. En el campo de las *enfermedades respiratorias*, en cambio, los resultados que pueden mostrarse son menos inequívocos.

*Adenovirus.* De los muchos serotipos hasta ahora identificados, relativamente pocos parecen causar enfermedades de significativa importancia en el hombre; pero algunos de ellos tienden a originar epidemias que a veces alcanzan proporciones considerables. Se han obtenido vacunas, tanto inactivadas y polivalentes como vivas y monovalentes, y se han realizado pruebas con ellas, especialmente en personal militar; al parecer, son seguras y capaces de reducir específicamente las tasas de ataque de las enfermedades respiratorias. Sin embargo, el descubrimiento de la capacidad oncogénica, en ciertos animales de experimentación, de varios serotipos de adenovirus humanos, así como el descubrimiento del fenómeno de su "hibridación" con otros agentes de conocida capacidad oncogénica, han introducido un factor totalmente nuevo en el problema de la inmunización activa. Aunque no existe aún evidencia de que ninguno de estos virus sea oncogénico con relación al hombre, consideraciones de seguridad han llevado a suspender el uso de la vacuna inactivada de administración parentérica. Continúan, sin embargo, las pruebas con virus vivos de aquellos tipos que no han mostrado hasta ahora poseer capacidad oncogénica, administrados por vía entérica en cápsulas revestidas, y estos experimentos han brindado ya resultados alentadores.

*Influenza.* Los problemas que se presentan en la lucha por el control de la influenza

son de otra naturaleza. Las vacunas inactivadas usadas en gran escala durante las dos últimas décadas han demostrado poseer un alto valor de protección en grupos de población militar, mientras que los resultados de la vacunación en masa en la población civil han sido con frecuencia menos convincentes. Aún no se comprenden en forma clara las razones de esta diferencia, pero bien pudiera ser que deba acentuarse más la vacunación de los niños menores, como medio de reducir la tasa de propagación de la infección.

Las dificultades surgidas durante los esfuerzos realizados a fin de desarrollar vacunas eficaces de virus vivo contra la influenza derivan principalmente del hecho de que el virus, durante los pases en el laboratorio, tiende a resultar atenuado en exceso y a perder así su inmunogenicidad; también provienen de que, debido a la falta de marcadores confiables, no puede estimarse en qué medida sean adecuadas diferentes cepas que pueden usarse.

El problema de mayor magnitud es todavía el de la inestabilidad antigénica de los virus del grupo A. No se sabe aún lo suficiente sobre la naturaleza de la variación antigénica y la base de la misma, ni sobre si representa un fenómeno fundamentalmente cíclico o una evolución progresiva. El creciente número de virus del grupo A encontrados en animales—pájaros, cerdos, caballos y posiblemente otras especies también—adquiere gran interés en este contexto. No se dispone de evidencia que indique la transmisión de cepas animales al hombre; pero debe considerarse seriamente la posibilidad de que existan reservorios animales de influenza humana, y también la posibilidad de que puedan surgir nuevas cepas, como resultado de la hibridación en la naturaleza entre cepas humanas y animales. Puede ser significativo el hecho de que los virus del grupo B, que aparentemente están mucho menos representados entre los animales (aunque recientemente se ha aislado una posible cepa

B a partir de cerdos), muestran una variación antigénica considerablemente menor.

*Parainfluenza.* Vacunas preparadas con virus inactivados de parainfluenza han suscitado respuestas de anticuerpos en niños menores, pero no se dispone aún de datos sobre el efecto de protección que éstas puedan tener. Hay informes que indican que las vacunas combinadas de virus de parainfluenza y de otros agentes, considerados como etiológicamente significativos en la septicemia hemorrágica del ganado, son eficaces.

*Virus sincicial respiratorio (SR).* Los resultados actuales de los intentos realizados para inmunizar contra la infección por virus SR no son particularmente alentadores. En este caso, puede ser importante tener en cuenta la naturaleza de los anticuerpos producidos. La presencia de los anticuerpos maternos no protege al lactante contra la bronquiolitis o la neumonía, y es obvio por lo tanto que los anticuerpos transmitidos por la placenta, por sí solos, no pueden conferir una protección eficaz.

*Rinovirus.* Actualmente se sabe que los rinovirus asociados al resfriado común caen dentro de muchos distintos tipos serológicos, con poca o ninguna superposición antigénica. Se han realizado inoculaciones de prueba, en voluntarios, con vacunas de virus inactivados. En pruebas de comprobación se ha confirmado que confieren protección, pero sólo contra virus de los mismos serotipos que se han usado en la vacuna. A través de estudios en serie se ha verificado que cualquier persona puede sufrir infecciones con una secuencia de virus de muchos serotipos distintos durante un período relativamente breve. Este hecho no permite abrigar muchas esperanzas sobre la posibilidad de controlar el resfriado común por medio de la inmunización activa, al menos en el momento actual.

Teniendo en cuenta la compleja etiología de las enfermedades respiratorias en el hombre, no puede esperarse que el uso de

vacunas monovalentes (excepción hecha del caso de la influenza) provoque una reducción significativa de las tasas de morbilidad, salvo bajo condiciones muy especiales. Es posible, sin embargo, que las preparaciones polivalentes de componentes cuidadosamente seleccionados sean de alguna utilidad a fin de reducir el número de las enfermedades graves, particularmente de aquellas que afectan el aparato respiratorio inferior. Ya se han probado, con resultados alentadores, algunas vacunas experimentales de este tipo.

*Micoplasmas.* Aunque no se trata ni de virus ni de rickettsias, se discutió también la especie de los micoplasmas (*M. pneumoniae*), asociados con la neumonía atípica. Se han probado vacunas, y se ha encontrado que sirven para proporcionar protección contra la enfermedad. Se adelantó el posible uso de extractos purificados del microorganismo causante de la misma.

*Arbovirus.* Aunque por razones un tanto distintas, en el campo de los arbovirus parece reinar la misma confusión que caracteriza la discusión del control de las enfermedades respiratorias. Las infecciones causadas por arbovirus pueden caracterizarse como zoonosis, y, por definición, los arbovirus han de multiplicarse tanto en el huésped vertebrado como en el artrópodo vector que participa en el ciclo natural de la transmisión. Se conocen más de 200 de estos virus, y la clasificación de los mismos que resulta más útil es la inmunológica; sin embargo, la homogeneidad del grupo de los arbovirus es discutible.

De unos 70 arbovirus se sabe que producen una amplia variedad de enfermedades humanas, entre las que por ejemplo se cuentan ciertas fiebres semejantes a la gripe, la meningoencefalitis, las hepatitis con manifestaciones hemorrágicas, y las fiebres hemorrágicas. Las tasas de mortalidad pueden ascender a un 20%, pero es probable que en su mayor parte las infecciones sean asintomáticas. En años recientes se han notificado varias epidemias de proporciones, en las

cuales el aspecto más alarmante ha sido la aparición de virus previamente desconocidos o de manifestaciones clínicas previamente no observadas.

Se señaló que el control de las infecciones por arbovirus presenta muchos problemas, y que la inmunoprofilaxis, con unas pocas excepciones notables (fiebre amarilla), no parecería revestir mucha urgencia. El hombre no es un huésped natural de estos virus; además, entra en contacto con ellos más o menos accidentalmente y por lo general no sirve como fuente de posteriores infecciones humanas. Por ello, las tasas de morbilidad son por lo general bajas, la aparición y distribución de los casos no se pueden predecir, y pocas veces se establece una base racional para la profilaxis en gran escala. Aun cuando se justifica proceder a la vacunación de grupos especiales, como los trabajadores de laboratorio y ciertas poblaciones aisladas, el interés comercial es insuficiente para estimular el largo y costoso proceso del desarrollo de las vacunas correspondientes. Además de la vacuna de virus vivo contra la fiebre amarilla, sin embargo, se cuenta ya con dos vacunas inactivadas—obtenidas en cerebro de ratón—contra RSSE y Jap B, y otras (contra VEE y dengue) están en estudio.

En términos generales, el control de estas enfermedades debe basarse en el control de los vectores y en otros medios capaces de interrumpir el ciclo natural de la transmisión.

De 1953 en adelante han aparecido en la Argentina y en Bolivia severas epidemias de fiebres hemorrágicas. Los virus causantes fueron recobrados de roedores silvestres, y uno de ellos también de ectoparásitos, pero lo más probable es que la transmisión se haya debido a la estrecha y directa asociación entre los seres humanos y los roedores. En efecto, el control de estos últimos ha demostrado ser efectivo en el caso de un brote urbano.

*Rabia.* La reciente identificación con el microscopio electrónico del virus de la rabia

ha proporcionado un vínculo morfológico, que antes no se sospechaba, entre este agente y ciertos virus, tanto transmitidos por artrópodos como de otro tipo. No puede, sin embargo, estimarse aún con precisión el significado verdadero de las similitudes morfológicas observadas. Estudios bioquímicos indican que el virus de la rabia puede ocupar una posición hasta ahora única, desde el momento que la síntesis de los fosfolípidos parece ser esencial para la producción del antígeno y del virus infeccioso específicos.

Los perros siguen siendo la fuente principal de la infección en seres humanos, y es necesario intensificar los esfuerzos tendientes a extender la vacunación de los perros domésticos y la eliminación de los perros vagabundos. La vacuna HEP Flury es un satisfactorio agente profiláctico para el perro.

La rabia silvestre, a pesar de ser prevalente en vastas regiones del mundo, no parece presentar serios problemas en relación con el hombre; pero es necesario mantener una observación continua. Por otra parte, algunos de los huéspedes de la rabia silvestre son una fuente de la rabia del ganado. En relación con esta última, se cuenta con una vacuna satisfactoria de virus vivo.

La vacunación de seres humanos con anterioridad a la exposición a la enfermedad se justifica sólo en relación con ciertos grupos muy especiales. Es necesario perfeccionar las actuales vacunas del tipo Semple o de embrión de pato. La producción, en cultivo de tejidos, de antígenos dotados de potencia satisfactoria aparece ahora como una empresa factible. Para el tratamiento posterior a la exposición, debe insistirse en la urgencia de limpiar la herida con agentes antivíricos adecuados. Se recomendó la producción de inmunoglobulina humana, destinada a reemplazar el suero equino de que ahora se dispone, y también el desarrollo de productos de potencia mayor que la vacuna de embrión de pato.

*Herpesvirus.* En el grupo de los herpesvirus, el recurrente herpes simplex asume

importancia médica definida. Puesto que muchos factores distintos parecen afectar de varias maneras este fenómeno, debe usarse de máxima cautela al formular juicios sobre los efectos posibles de la inmunización o "desensibilización".

Se puso de relieve la necesidad de contar con una vacuna efectiva contra los herpesvirus de los simios, para mayor protección de los trabajadores de laboratorio y de otras personas que trabajan con monos, con inclusión de las especies que se hallan en América Latina. Se ha preparado, pero aún no cuenta con la licencia correspondiente, una vacuna de virus B inactivado. También se han producido vacunas similares contra la pseudorabia.

Se mencionó la posibilidad de prevenir la infección con virus B mediante la aplicación local de globulina gamma, y se llamó la atención al hecho de que la capacidad de protección reside principalmente en la fracción Ig A del suero.

Se discutió lo relativo a los virus varicelazoster y citomegalo, y se destacó la seriedad que reviste la infección provocada por el último en los lactantes. Estos dos virus manifiestan el fenómeno de la latencia, y observaciones recientes sobre las consecuencias de la terapia inmuno-supresiva sugieren que la tasa de portadores adultos del virus citomegalo puede ser alta. No hay probabilidades de contar con inmunoprofilaxis contra estos virus en el futuro inmediato.

*Hepatitis.* En lo que se refiere a la hepatitis, se manifestó que, hasta ahora, no se ha aislado aún ningún virus que resulte aceptable, en términos generales, como la causa tanto de la hepatitis infecciosa como de la hepatitis por suero homólogo. Sería de desear que en algún laboratorio central se conservaran especímenes bien documentados de sangre y heces, y que se coleccionaran y preservaran, para futuro estudio, una variedad de muestras de suero de casos agudos y de convalescentes.

Mientras tanto, debe continuar prestándose atención al riesgo de contraer hepatitis a partir de una transfusión. Se describió el uso de un nuevo método de preparación de la globulina gamma, a fin de tornarla adecuada para ser inyectada por vía intravenosa directa; esta procedimiento parece hacer factible la protección, mediante globulina gamma, de quienes reciben transfusiones de sangre.

*Rickettsias.* De las enfermedades producidas por rickettsias, sólo se discutieron el tifus epidémico y murino y la fiebre Q. Se describieron los sorprendentes descubrimientos de infecciones al parecer producidas por *R. prowazekii* y *R. typhi* en animales domésticos en Etiopía y Egipto. Se dispone de vacuna antitífica inactivada, de un tipo que es esencialmente el mismo que se desarrolló durante la Segunda Guerra Mundial, pero parece que no se usa. Se ha encontrado que las rickettsias de fiebre Q, en su fase I, son la fuente más adecuada para la producción de una vacuna incapaz de provocar reacciones alérgicas locales.

*Tracoma.* La infección del tracoma parece producir poca o ninguna inmunidad. Aunque tanto la inmunización activa como las medidas de quimioterapia pueden tener un efecto beneficioso en casos individuales, la prevención de la reinfección parece ser el único medio por el cual los programas colectivos pueden alcanzar algunos resultados duraderos. La mejor manera—y quizá la única—de lograr esto reside en el mejoramiento de las condiciones de vivienda y de higiene ambiental en general.

*Coadyuvantes.* Un problema de central importancia en la inmunoprofilaxis activa es la producción de niveles adecuadamente altos de anticuerpos protectores de suficiente duración. En este sentido los coadyuvantes, correctamente usados, pueden ser de gran valor. Es evidente que el tamaño molecular o de la partícula de un antígeno puede determinar su efecto inmunogénico, lo que a

la vez indica que la fagocitosis pudiera desempeñar un papel decisivo en la iniciación de una respuesta de inmunidad. La naturaleza bipolar de coadyuvantes tales como hidróxido de aluminio, o preparaciones con agua y aceite, puede manifestarse tanto agregando el antígeno como atrayendo los fagocitos. Estudios ulteriores, encaminados a elucidar la naturaleza del efecto debido al coadyuvante, pueden servir para encontrar una base más racional para el desarrollo de productos eficaces.

Se subrayó que, en el caso de vacunas destinadas a ser usadas en seres humanos, los coadyuvantes deberían de preferencia ser metabolizables y susceptibles de ser eliminados por el organismo. Como la naturaleza del antígeno puede determinar las reacciones a una preparación que contiene un coadyuvante, cada vacuna de esta clase debe someterse a pruebas sobre una base individual.

*Desarrollo de vacunas.* Se discutieron problemas relativos a la producción de vacunas. Se subrayó que es necesario desarrollar sistemas de seguridad y de control de la potencia (en el hombre tanto como en pruebas de laboratorio) antes de que la vacuna entre en uso general. La evaluación final de la efectividad de la vacuna debe hacerse en el hombre.

Las células diploides del hombre y de otras especies pueden propagarse en forma seriada, con mantenimiento de las propiedades de los tejidos originarios. Tales cepas celulares pueden someterse a pruebas exhaustivas a fin de comprobar su seguridad (vale decir, la ausencia de toda indicación que apunte a características oncogénicas y a virus latentes), proporcionando así cultivos uniformes y estandarizados para la producción de vacunas.

*Quimioterapia.* La metisazona (1-metilisatina 3-tiosemicarbazona) ha sido eficaz para prevenir la adquisición de viruela y

alastrim por personas expuestas a esas enfermedades.

La quimioprofilaxis antivírica en el campo de las infecciones respiratorias comunes no se ha demostrado aún en forma satisfactoria. El hidrocloreuro de amantadina puede tener algún efecto profiláctico contra las cepas del virus de influenza A2, pero no tiene ningún efecto terapéutico demostrable.

Las enfermedades por virus de localización ocular han sido tratadas con éxito con 5-yodo-deoxiuridina. Entre las nuevas drogas, la trifluorotimidina es prometedora en lo que se refiere al tratamiento de adenovirus, herpes simplex y vaccinia. El Phagacin, un polipéptido producido por *E. coli* infectada con bacteriófagos, puede ser útil para la terapia sistemática de las enfermedades víricas.

*Interferón.* Los procedimientos de purificación, los sistemas de prueba libre de células y otras técnicas recientes ofrecen ahora la posibilidad de definir el mecanismo de acción de los interferones. La elucidación de la biosíntesis de los interferones presenta problemas mucho más difíciles, debido a la multiplicidad y heterogeneidad de las sustancias inducidas por diferentes agentes en varias especies animales, y aun dentro de un único tipo celular.

El descubrimiento del interferón en diversas infecciones víricas, tanto de origen natural como producidas después de la inoculación de vacunas de virus vivo, sugiere que el interferón desempeña un papel activo en el sentido de limitar el avance de la infección. En consecuencia, se podría usar como agente terapéutico o profiláctico contra las enfermedades víricas, por administración de un producto exógeno o por inducción de su formación endógena. En el primer caso, la aplicación de suficientes concentraciones en el punto exacto puede presentar problemas particulares; por otra parte, la inducción en el hombre de interferón endógeno no ha sido aún estudiada en forma amplia.