



Erradicación de la viruela: destrucción de las reservas de virus variólico

Informe de la Secretaría

1. El Comité Asesor de la OMS en Investigaciones sobre el Virus Variólico fue creado en cumplimiento de la resolución WHA52.10, en la que se autorizaba que las reservas existentes de virus variólico se conservaran temporalmente hasta 2002 a más tardar, y con sujeción a un examen anual por la Asamblea de la Salud, en los dos lugares de almacenamiento actuales.¹ En dicha resolución se pedía también a la Directora General que nombrase a un grupo de expertos para que determinara qué investigaciones, si procedía, debían realizarse para llegar a un consenso mundial sobre la fecha de la destrucción de las reservas del virus.
2. En su resolución WHA55.15, la Asamblea de la Salud autorizó a seguir conservando temporalmente las reservas existentes de virus variólico vivo, en el entendimiento de que todas las investigaciones aprobadas seguirían orientadas a la obtención de resultados y serían de duración limitada, y sus logros y resultados quedarían sujetos a examen periódico. En la resolución se pedía a la Directora General que mantuviera las actividades del Comité Asesor y que informara cada año a la Asamblea de la Salud, por conducto del Consejo Ejecutivo, sobre los progresos del programa de investigaciones y las cuestiones pertinentes.
3. En el presente documento se informa de la quinta reunión del Comité, celebrada en Ginebra los días 4 y 5 de noviembre de 2003, en la que se examinó la marcha de las investigaciones con virus variólico vivo realizadas desde la anterior reunión.²

QUINTA REUNIÓN DEL COMITÉ ASESOR DE LA OMS EN INVESTIGACIONES SOBRE EL VIRUS VARIÓLICO

4. En términos generales, el Comité estimó que en el último año se habían logrado avances importantes, sobre todo en la caracterización de los aislados presentes en ambos depósitos, la elaboración de pruebas de diagnóstico de la viruela y la comprensión de la diversidad genómica del virus variólico. Por otra parte, había que seguir perfeccionando el modelo símico de la viruela humana, puesto que, pese a las mejoras que se le habían incorporado, aún no servía para evaluar la eficacia de nuevos medicamentos anti-

¹ Los Centros de Control y Prevención de Enfermedades de Atlanta (Georgia, Estados Unidos de América) y el Centro Estatal de Investigaciones Viroológicas y Biotecnológicas de Rusia (Koltsovo, Región de Novosibirsk, Federación de Rusia).

² Los informes de las reuniones del Comité, así como los resúmenes recapitulativos de las investigaciones recientes, pueden consultarse (en inglés) en el sitio web: <http://www.who.int/csr/disease/smallpox/research/en/>.

rales y de vacunas más seguras. El Comité señaló que se habían resuelto varios interrogantes, pero juzgó necesarias más investigaciones antes de que pudiera llegarse a un consenso sobre la fecha de la destrucción de las reservas de virus existentes.

5. El Comité formuló las siguientes **recomendaciones**:

- a) es preciso actualizar los inventarios del material vírico de los dos centros de almacenamiento con arreglo al formato normalizado que se ha definido en colaboración con la OMS; en su próxima reunión, el Comité debería hacer balance de la aplicación de esta recomendación;
- b) es preciso destruir los aislados virales cuya conservación no se justifique desde un punto de vista científico (en particular los virus quiméricos del depósito estadounidense y los aislados que hayan resultado inviables) y hacer constar esa medida en los inventarios; esta recomendación no es óbice para que se preparen muestras de ADN para su ulterior conservación cuando se entienda que pueden ser útiles de cara a futuras investigaciones. La OMS debería responsabilizarse de la aplicación de esta recomendación, en colaboración con las autoridades de los dos centros de almacenamiento;
- c) los ortopoxvirus no variólicos conservados en el depósito de Atlanta no deberían figurar en el inventario, y convendría destruirlos o conservarlos aparte en instalaciones de nivel 4 de bioseguridad;
- d) habría que facilitar a todos los Estados Miembros, previa solicitud, información detallada sobre los métodos de diagnóstico de la viruela que se estén estudiando como parte de programas de investigación autorizados;
- e) para validar las pruebas de diagnóstico es necesario que se investiguen más a fondo los procedimientos para extraer ADN del virus variólico a partir de auténticas muestras clínicas, para lo cual deberían utilizarse muestras de primates no humanos infectados o muestras históricas;
- f) hay que seguir perfeccionando el modelo símico de la viruela humana para facilitar la obtención de medicamentos y vacunas antivirales;
- g) conviene otorgar prioridad a las investigaciones encaminadas a obtener nuevos medicamentos antivirales y vacunas más seguras;
- h) la OMS debería confeccionar y difundir ampliamente directrices para evaluar la calidad, seguridad y eficacia de las vacunas antivariólicas de nueva generación;
- i) no cabe recomendar la aprobación de propuestas de investigación con el virus variólico vivo o con genes de ese virus sin recalcar previamente, mediante los mecanismos del Grupo Consultivo de la OMS en Bioseguridad y del Comité Especial de Ortopoxvirosis, la opinión de otros expertos sobre una serie de incógnitas que esas investigaciones plantean en relación con la seguridad.

6. **Cepas virales conservadas en los dos depósitos.** De las 120 cepas del virus variólico conservadas en el depósito ruso, se había analizado la viabilidad de 55 aislados, de los cuales 32 resultaron capaces de propagarse. El análisis del ADN de 21 aislados puso de manifiesto que correspondían a tres grandes grupos (africano, asiático y cepas del alastrim). En cuanto al depósito estadounidense, se analizó la viabilidad de 49 de los 451 aislados que contiene, y 45 de ellos resultaron tener capacidad de propagación. El análisis

sis del ADN de esos 45 aislados demostró, como en el caso anterior, que pueden clasificarse en grandes grupos.

7. Como ya hiciera en su cuarta reunión,¹ el Comité recomendó que se destruyeran los virus quiméricos (obtenidos por recombinación del virus variólico con otros ortopoxvirus) conservados en el depósito estadounidense, y que ello se hiciera constar en el inventario. Esta recomendación no sería óbice para que se prepararan muestras de ADN genómico para su ulterior conservación. El Comité recomendó asimismo que se destruyeran los aislados que hubieran resultado inviables y que se consignara su desaparición en los inventarios. Tal recomendación no debía impedir el aislamiento de ADN cuando se entendiera que ello sería de utilidad para investigaciones futuras.

8. La OMS había concebido, y en breve iba a distribuir, un formulario electrónico normalizado para documentar y actualizar los inventarios con información sobre el origen, las propiedades biológicas, el número de pases y otras características de los aislados, así como un registro del material utilizado en el trabajo en curso. La existencia de inventarios normalizados simplificaría las labores de inspección y control de los centros de almacenamiento que periódicamente lleva a cabo la OMS.

9. **Pruebas de diagnóstico y métodos de detección.** Los científicos del establecimiento de Atlanta han puesto a punto y comparado entre sí dos métodos de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real para detectar ADN de ortopoxvirus en general y de virus variólico en particular. Esos métodos fueron utilizados con éxito en el curso de un brote de viruela símica que se declaró recientemente en los Estados Unidos de América. El personal del depósito de Atlanta había creado también baterías de segmentos de ADN del virus variólico y de otros ortopoxvirus que, previa identificación con un código, sirven para evaluar las pruebas de diagnóstico basadas en la detección de ADN viral.

10. El trabajo de científicos del Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte sobre la detección del virus variólico también había desembocado en una técnica que permite distinguir entre el ADN del virus variólico y el de otros ortopoxvirus.

11. Los trabajos sobre anticuerpos monoclonales específicos contra el virus variólico no habían dado lugar todavía a ningún ensayo útil; también se estaban explorando otras posibilidades, entre ellas la combinación de varios anticuerpos monoclonales.

12. El Comité consideró satisfactoria, en líneas generales, la marcha de las actividades para desarrollar pruebas de diagnóstico y métodos de detección del virus variólico, aunque todavía quedaba trabajo por delante para conseguir evaluar las pruebas de diagnóstico con material tomado de auténticas lesiones variólicas (de primates no humanos infectados) o de muestras históricas. También estaba por confirmar que los procedimientos para extraer ADN a partir de ese tipo de muestras resultaran eficaces. Los científicos que tratan de poner a punto pruebas de diagnóstico de la viruela deberían tener a su disposición material variólico no infeccioso que pudieran utilizar para validar las pruebas.

13. **Análisis de secuencias.** Se avanza en el análisis de secuencias de ADN de varias cepas del virus variólico. Los investigadores rusos han secuenciado cinco genes de muy diversos ortopoxvirus, entre ellos el variólico. Los dendrogramas confeccionados a partir de ahí ponen de relieve la estrecha relación que existe entre distintos aislados de una misma especie de ortopoxvirus, con la excepción del virus de la viruela vacuna, cuyos aislados parecen presentar mayor grado de heterogeneidad. El Comité puntualizó, sin

¹ Véase el documento EB111/5.

embargo, que el hecho de establecer relaciones filogenéticas atendiendo sólo a unos pocos genes podría plantear problemas. Los investigadores de los Estados Unidos de América han acabado de secuenciar el genoma de 26 virus variólicos. Ahora se está poniendo a punto un método de secuenciación rápida que puede facilitar la identificación de secuencias genómicas conocidas. Además, estas investigaciones han servido para poner de relieve características únicas del genoma del virus variólico. Se están elaborando nuevos programas informáticos para analizar y visualizar secuencias conservadas y variables del virus variólico.

14. **Modelos animales.** Se sigue trabajando sobre el modelo símico de la viruela humana. Los macacos infectados experimentalmente contraen una enfermedad hemorrágica que resulta siempre mortal y se asemeja a la viruela hemorrágica. Una serie de investigaciones recientes han ayudado a entender mejor la patología de la infección. Los miembros del Comité coincidieron en que es preciso estudiar más a fondo las vías de infección y el uso de pases sucesivos para aumentar la virulencia del virus variólico en el mono. Dados los requisitos que deben cumplirse para poder comercializar nuevos medicamentos y vacunas antivirales, sería necesario disponer de un sólido modelo animal de la viruela humana.

15. **Obtención de medicamentos antivirales.** Se ha comprobado que el tratamiento antiviral con cidofovir impide que los monos infectados mueran cuando se administra dicho fármaco 24 horas antes de la infección. Tras inyectar a los monos dosis inferiores, más representativas de la patogénesis de la viruela real, se observó que la administración de cidofovir a los dos días de la infección en condiciones experimentales protegía a los animales, mientras que en el grupo testigo se producían grandes lesiones y varias muertes. Estos resultados se validaron también con el modelo de infección por el virus de la viruela símica. Los ensayos con lo que da en llamarse nuevas formulaciones, cidofovir combinado con lípidos, han puesto de relieve una mayor actividad *in vitro* y en roedores infectados con dosis normalmente letales del virus de la viruela vacuna.

16. Se siguen dedicando considerables esfuerzos a encontrar nuevos compuestos. Dentro de los programas para descubrir nuevos medicamentos que se llevan a cabo en los Estados Unidos de América y la Federación de Rusia se han efectuado ensayos *in vitro* y ensayos informatizados para analizar un gran número de compuestos, y se han descubierto varias sustancias interesantes que van a ensayarse con modelos animales.

17. **Obtención de vacunas.** En los Estados Unidos de América se siguió estudiando el potencial del virus vaccinia Ankara modificado como posible vacuna viva atenuada. Los científicos obtuvieron resultados prometedores utilizando el modelo de infección por el virus de la viruela símica para evaluar el nivel de protección que ofrece en el mono una cepa atenuada del virus vaccinia Ankara modificado en comparación con la vacuna antivariólica normal. En varios países se investigan también posibles vacunas constituidas por subunidades de distintos productos génicos. En China se sigue una tercera línea de investigación, que gira en torno a otra cepa atenuada del virus vaccinia. Esta labor, como la que se efectúa en el Reino Unido, evidencia la necesidad de que los Estados Miembros que participan en estas importantes investigaciones dispongan de directrices para evaluar la calidad, seguridad y eficacia de las vacunas antivariólicas de nueva generación.

18. **Recomendaciones del subcomité técnico.** Siguiendo la recomendación que el Comité formuló en su cuarta reunión, se había convocado electrónicamente a una serie de expertos en seguridad concedores del tema para que constituyeran un grupo técnico especial y estudiaran las directrices existentes en materia de prácticas seguras de investigación. El grupo se ha ocupado de cuatro temas: manipulación simultánea del virus variólico y otros ortopoxvirus; obtención de virus variólicos recombinantes que expresen genes «indicadores» que codifiquen proteínas de fácil manejo en laboratorio; inserción de genes del virus varió-

lico o de secuencias génicas afines en otros ortopoxvirus; y distribución a los laboratorios de fragmentos de ADN del virus variólico.

19. Al examinar las propuestas de recomendación del subcomité, el Comité tuvo en cuenta aspectos relativos a la seguridad y también el interés científico que presentaban los experimentos propuestos para responder a la apremiante necesidad de encontrar nuevos medicamentos antivirales y vacunas más seguras.

20. El Comité suscribió globalmente dos de las propuestas de recomendación formuladas por el subcomité. Sus miembros entendieron que la manipulación simultánea del virus variólico y otros ortopoxvirus dentro de un mismo laboratorio de nivel 4 de bioseguridad no plantea mayor problema, siempre y cuando al final del experimento se descontamine o elimine correctamente todo el material infectado. Por lo demás, el Comité consideró que los fragmentos de ADN de virus variólico que no superen los 500 pares de bases de longitud pueden proporcionarse gratuitamente a los laboratorios para que los utilicen como control positivo en estuches de diagnóstico. El Comité desaconsejó la síntesis *in vitro* de fragmentos de ADN bicatenario de longitud superior a los 500 pares de bases.

21. Algunos miembros del Comité expresaron serias reservas sobre la propuesta de autorizar la realización, en determinadas condiciones, de experimentos destinados a obtener virus variólicos recombinantes y a expresar genes del virus variólico en otros ortopoxvirus. Se decidió por consiguiente que, antes de llegar a conclusión alguna sobre el grado de seguridad que ofrecen esos experimentos, se recabaría la opinión de otros expertos sobre los cuatro temas, mediante los mecanismos del Grupo Consultivo de la OMS en Bioseguridad y del Comité Especial de Ortopoxvirosis.

22. **Conclusiones generales.** Aunque consideró alentadora la rapidez con que se progresa hacia la obtención de nuevos medicamentos antivirales y vacunas más seguras, el Comité señaló que quedaba por hacer un importante trabajo de investigación. Los laboratorios que llevan a cabo investigaciones aprobadas deben gozar del apoyo necesario para cumplir lo antes posible los objetivos de investigación todavía pendientes.

23. El Consejo Ejecutivo, en su 113ª reunión celebrada en enero de 2004, tomó nota del informe que resume el trabajo del Comité.

INTERVENCIÓN DE LA ASAMBLEA DE LA SALUD

24. Se invita a la Asamblea de la Salud a que tome nota del presente informe.

= = =