



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

Informe de la Secretaría

1. En mayo de 1999 la 52ª Asamblea Mundial de la Salud, por resolución WHA52.10, decidió autorizar que las reservas existentes de virus variólico se conservaran temporalmente hasta 2002, a más tardar, en los dos lugares de almacenamiento actuales,¹ con la finalidad de proceder a nuevas investigaciones internacionales. Asimismo, pidió a la Directora General:

1) que nombre un grupo de expertos para que determine qué investigaciones, si procede, deben realizarse con el fin de llegar a un consenso mundial sobre la fecha de la destrucción de las reservas de virus variólico existentes, y para que:

- a) asesore a la OMS sobre todas las medidas que haya que tomar respecto de la viruela;*
- b) elabore un plan de investigaciones para el trabajo prioritario sobre el virus variólico;*
- c) establezca un mecanismo para informar de los resultados de las investigaciones a la comunidad sanitaria mundial;*
- d) esboce un plan de inspección para confirmar el estricto confinamiento de las reservas existentes y garantizar un entorno de investigación inocuo y seguro para el trabajo sobre el virus variólico, y formule recomendaciones sobre esos puntos;*

2) que facilite la plena participación en el trabajo del nuevo grupo de expertos de un número limitado de especialistas científicos y expertos en salud pública de los Estados Miembros de cada una de las regiones de la OMS;

3) que informe al Consejo Ejecutivo en su 106ª reunión, en mayo de 2000, de las recomendaciones y planes iniciales del grupo de expertos, incluidos los costos pertinentes para la OMS, siempre que se hayan facilitado fondos externos para esa finalidad;

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

4) *que presente al Consejo Ejecutivo y a la Asamblea de la Salud lo antes posible, y en cualquier caso a más tardar en 2002, un informe detallado que dé cuenta, entre otras cosas, de los progresos realizados en el programa de investigaciones sobre el virus variólico, y que haga recomendaciones al Consejo Ejecutivo y a la Asamblea de la Salud acerca de las propuestas del grupo de expertos para la fecha de la destrucción definitiva de las reservas de virus variólico que quedan.*

2. Subsiguientemente se estableció el Comité Asesor de la OMS en Investigaciones sobre el Virus Variólico, integrado por 16 miembros de todas las regiones de la OMS y asesorado por una decena de expertos científicos académicos procedentes de campos tales como la salud pública, las investigaciones básicas aplicadas y los organismos de reglamentación, que se ha reunido en tres ocasiones. Se han presentado ya a la Asamblea de la Salud los informes de las dos primeras reuniones.¹ En el presente documento figura el informe sobre la tercera reunión (Ginebra, 3 y 4 de diciembre de 2001).

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

3. El Comité convino en que, pese a los considerables progresos que se habían realizado en la investigación del virus variólico, era poco probable que se ultimaran para el final de 2002 algunos componentes importantes de esas investigaciones, muy en particular el perfeccionamiento y la utilización de un modelo animal desarrollado en 2001 y la obtención de medicamentos antivíricos. Además, durante las extensas deliberaciones realizadas sobre la posible disponibilidad de un modelo animal, se identificaron investigaciones adicionales en las que sería necesario acceder a las reservas de virus variólico vivo con posterioridad a la fecha prevista de destrucción en 2002.

4. La recomendación principal del Comité fue, por consiguiente, que se considerara muy seriamente la posibilidad de ampliar de nuevo el plazo de destrucción del virus variólico con el fin de que pudieran concluir determinadas investigaciones de importancia esencial. Además, esas investigaciones adicionales con virus variólico vivo deberían seguir siendo objeto de cuidadosa vigilancia y examen bajo los auspicios de la OMS, y habría que adoptar medidas para velar por que todas las investigaciones aprobadas siguieran centrándose en los resultados, fueran de duración limitada y se examinaran periódicamente.

5. **Examen de las cepas de virus variólico en los dos lugares de almacenamiento.** Se señaló con anterioridad que en los Centros de Control y Prevención de Enfermedades se conservaban 451 aislamientos víricos, obtenidos en diferentes continentes y países cuando en ellos la viruela era endémica.² El examen en curso y los estudios notificados en la reunión se centraban en unos 50 aislamientos de la colección rusa que no existían en la colección americana. De esos aislamientos, 23 cepas obtenidas de material de escarificación y de muestras previamente liofilizadas eran viables en cultivo tisular. Continuaba el aislamiento de ADN de esas cepas; se habían clonado ya completamente dos genomas, y para el final de 2002 se habrían clonado por lo menos otros cinco. El Comité convino en que antes del final de 2002 habría que considerar de nuevo si era necesario seguir guardando la amplia diversidad de aislamientos que en ese momento se conservaban en los dos centros de almacenamiento.

¹ Documentos A53/27 y A54/16.

² Documento A54/16.

6. **Diagnóstico con ácido nucleico.** Recientemente se habían ideado varios métodos para detectar de forma muy sensible el ADN del virus variólico y distinguirlo del ADN de otros ortopoxvirus; los más prometedores eran el análisis mediante la reacción en cadena de la polimerasa (RCP) del polimorfismo de la longitud de los fragmentos de restricción, la técnica RCP múltiplex, y RCP en tiempo real con sondas fluorógenas. Algunas de esas pruebas se habían utilizado para el diagnóstico definitivo de una reciente infección de laboratorio con un ortopoxvirus no variólico.

7. Los resultados obtenidos indicaban que los métodos de detección basados en el polimorfismo de la longitud de los fragmentos de restricción de un solo gen y en la técnica RCP múltiplex servían para detectar el virus variólico en muestras clínicas. El Comité señaló que, si bien la prueba de la RCP en tiempo real era más sensible y, por consiguiente, podía detectar la infección en una fase más temprana, requería el uso de equipos caros y, hasta ese momento, no podía distinguir sistemáticamente las distintas especies de ortopoxvirus. Una prueba ampliada de la RCP para los polimorfismos de la longitud de los fragmentos de restricción había demostrado su utilidad para distinguir el origen de los aislamientos, pero es posible que requiriera el pase previo de las muestras clínicas por cultivos tisulares.

8. El Comité reconoció los importantes progresos realizados en la esfera del diagnóstico molecular, pero convino en que quedaba aún margen para la mejora de la sensibilidad de las pruebas disponibles. Por ejemplo, sería útil saber con qué precocidad podía detectarse la infección por virus variólico en la fase prodrómica. Un objetivo final podría ser el desarrollo de equipos de mano relativamente baratos para detectar el ADN del virus variólico y diagnosticar la infección.

9. Para promover esta importante esfera de trabajo, el Comité alentó a los investigadores a que, según procediera, compartieran los reactivos de diagnóstico, las secuencias cebadoras esenciales para las pruebas de RCP y los protocolos. Esa cooperación sería particularmente útil para reforzar la capacidad de detectar y diagnosticar con rapidez y fiabilidad las infecciones por virus variólico en diferentes países.

10. **Análisis de la secuencia de ADN del virus variólico.** El Comité fue informado de que se habían secuenciado los genomas completos de otros siete aislamientos de virus variólico, por lo que el número total de genomas completos secuenciados ascendía a 10 (nueve cepas de viruela mayor y una cepa de viruela menor). Las secuencias presentaban un alto grado de similitud. Para hacer frente a la objeción de que el resultado era consecuencia del paso por cultivos tisulares, el Comité propuso que se volviera a considerar la secuenciación de ADN obtenido directamente de material de escarificación. El grado de virulencia conocido de los aislamientos no se había correlacionado aún con las variaciones secuenciales identificadas.

11. El Comité señaló que se disponía ya de una cantidad considerable de información sobre las secuencias de ácidos nucleicos de los virus variólicos. Previo debate, se acordó otorgar más prioridad a la prosecución de la secuenciación de los extremos genómicos, más variables, que a la obtención de más secuencias de genomas completos. Esa opción sería más útil con fines forenses en el caso de que se produjera una liberación voluntaria de virus variólico, por lo que habría que conservar ADN de referencia con ese fin.

12. **Pruebas serológicas.** Se habían utilizado anticuerpos policlonales y monoclonales contra virus variólico en diversas pruebas de inmunosorción enzimática para evaluar su utilidad en la detección de antígenos del virus variólico. Los anticuerpos policlonales detectaron todas las cepas víricas con más facilidad que cualquiera de los anticuerpos monoclonales disponibles; sin embargo, aunque los métodos parecían ser relativamente sensibles, no facilitaban la detección de todos los aislamientos víricos. El Comité concluyó que una valoración serológica específica para el virus variólico constituiría un útil

complemento de las técnicas moleculares de diagnóstico, en particular como segundo método para detectar la infección. Sin embargo, era necesario validar aún más las pruebas disponibles.

13. **Modelos animales.** El Comité fue informado de la infección con éxito de macacos de Java con dos cepas distintas de virus variólico por vía intravenosa, o vía intravenosa más aerosol. La enfermedad provocada presentaba varios signos patológicos comunes con la viruela humana, pero cursaba mucho más deprisa y se requería una dosis de virus particularmente alta para provocar la infección por vía intravenosa.

14. Se requerían estudios adicionales para mejorar y validar ese modelo animal, pero los trabajos necesarios se prolongarían hasta más allá de 2002. El modelo símico ofrecía la posibilidad de ser utilizado como prueba en estudios profilácticos y terapéuticos con virus variólicos vivos, y podría asimismo proporcionar el acceso a reactivos de diagnóstico adecuados. Se investigaba al mismo tiempo otros modelos animales alternativos, en particular la infección de monos con virus de la viruela símica y la infección de roedores con virus de la viruela vacuna, con el fin de obtener datos que guardaran más relación con los modelos que utilizaban el virus variólico.

15. **Desarrollo de medicamentos.** La mayoría de los estudios se habían centrado hasta entonces en la eficacia del cidofovir contra los poxvirus. Ese compuesto poseía actividad demostrable contra la viruela vacuna en el ratón y contra la viruela símica en el mono. En los Estados Unidos de América, el cidofovir podía utilizarse en las urgencias a título de medicamento nuevo en fase de investigación para tratar los episodios adversos de importancia subsiguientes a la inmunización con la vacuna actual contra la viruela, y en el caso poco probable de que reemergiera la viruela.

16. La detección *in vitro* de otras entidades químicas había permitido identificar más de 140 compuestos adicionales con actividad antivírica contra los poxvirus. La constatación de que algunos de esos compuestos presentaban una actividad selectiva e inhibían uno o más ortopoxvirus, pero no necesariamente el virus variólico, apoyaba la premisa de que era necesario acceder a virus variólicos vivos para detectar eficazmente nuevos compuestos de interés. La mayoría de los compuestos activos identificados hasta entonces apuntaban a la polimerasa del ADN vírico, y se consideraba importante identificar otros productos génicos víricos susceptibles de intervención medicamentosa.

17. **Desarrollo de vacunas.** El Comité convino en que la mejor salvaguardia contra la viruela era la vacunación. Esa estrategia se había desplegado con éxito durante el programa de erradicación, pero la vacuna antivariólica disponible estaba asociada a un número importante de episodios adversos. Por consiguiente, si bien la vacuna actual había demostrado su eficacia y utilidad, era aconsejable que se introdujeran mejoras, en particular para facilitar la inmunización inocua y eficaz de sectores vulnerables de determinadas poblaciones (personas inmunodeprimidas, ancianos, mujeres embarazadas y niños con eccema).

18. Por consiguiente, el Comité alentó el diseño de nuevas investigaciones sobre estrategias vacunales en las que pudiera recurrirse a cepas de virus variólico más atenuados, vacunas de subunidades u otros enfoques prometedores, inclusive las vacunas de ADN. Los resultados comunicados en la reunión y en numerosas publicaciones sobre los virus variólicos recominantes que codificaban antígenos de otros patógenos señalaban el valor potencial de esas estrategias alternativas para el desarrollo de vacunas. Se reconoció la necesidad de acceder a virus variólicos vivos para poder evaluar la eficacia de nuevas vacunas antivariólicas mejoradas y, en última instancia, para obtener la aprobación reglamentaria.

19. **Conclusiones y recomendaciones.** El Comité reconoció los importantes progresos realizados en las investigaciones sobre virus variólico orientadas a la salud. Sin embargo, concluyó que numero-

sas investigaciones de importancia esencial no se podrían ultimar antes del final de 2002. El Comité recomendó que se llevaran a cabo más investigaciones orientadas a objetivos, que se prolongarían más allá del plazo previsto de destrucción en 2002, para que la población mundial pudiera prepararse adecuadamente ante el caso, poco probable pero potencialmente catastrófico, de que reemergiera la viruela.

20. Se recomendó asimismo que el Comité Asesor actual continuara su función de vigilancia y examen de todas las investigaciones relativas al virus variólico, y que se adoptaran medidas para velar por que la totalidad de las investigaciones aprobadas siguieran centrándose en los resultados y tuvieran una duración limitada.

RECOMENDACIONES DE LA DIRECTORA GENERAL

21. Habiendo tomado nota del informe del Comité Asesor en Investigaciones sobre el Virus Variólico, inclusive las recomendaciones relativas a las prioridades de investigación, y de su conclusión de que el programa de investigaciones no se ultimaré antes del final de 2002, la Directora General recomienda:

- que el Comité Asesor de la OMS en Investigaciones sobre el Virus Variólico siga supervisando el programa de investigaciones sobre el virus variólico y que ese programa de investigaciones se ejecute de forma abierta y transparente;
- que se ultime lo antes posible el programa de investigaciones, y que se proponga una nueva fecha para la destrucción cuando los logros y los resultados de las investigaciones permitan llegar a un consenso acerca del calendario de destrucción de las reservas de virus variólico;
- que continúen las inspecciones sistemáticas de la bioseguridad de las instalaciones de almacenamiento e investigación con el fin de confirmar la estricta contención de las reservas existentes y de asegurar un entorno de investigación inocuo para los trabajos con el virus variólico;
- que, en función de los progresos realizados, se presente un informe sobre las investigaciones al Consejo Ejecutivo y la Asamblea de la Salud dentro de dos o tres años.

INTERVENCIÓN DEL CONSEJO EJECUTIVO

22. Se invita al Consejo Ejecutivo a tomar nota del informe y a aprobar las recomendaciones de la Directora General.

= = =