ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

55ª ASAMBLEA MUNDIAL DE LA SALUD **A55/21**
Punto 13.16 del orden del día provisional **5 de abril de 2002**

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

Informe de la Secretaría

1. En su resolución WHA52.10, de mayo de 1999, la 52ª Asamblea Mundial de la Salud 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;

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

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

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. Posteriormente se estableció el Comité Asesor de la OMS en Investigaciones sobre el Virus Variólico, integrado por 18 Miembros de todas las regiones de la OMS y asesorado por una decena de expertos científicos académicos procedentes de campos como la salud pública y las investigaciones básicas aplicadas, así como de organismos de reglamentación; el Comité se ha reunido en tres ocasiones. Ya se han presentado 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 para el final de 2002 se ultimaran algunos componentes importantes de esas investigaciones, muy en particular los relativos al perfeccionamiento y la utilización de un modelo animal desarrollado en 2001 y al desarrollo de medicamentos antivíricos. Además, durante los amplios debates sobre la posibilidad de disponer de un modelo animal, se identificaron investigaciones adicionales para las cuales sería necesario acceder a las reservas de virus variólico vivo con posterioridad a la fecha prevista de destrucción en 2002.

4. Por consiguiente, la recomendación principal del Comité fue que se considerara muy seriamente la posibilidad de fijar un nuevo plazo para la destrucción del virus variólico con el fin de que pudieran concluir determinadas investigaciones de importancia esencial. Además, esas investigaciones adicionales con virus vivo debían seguir siendo objeto de cuidadosa vigilancia y examen bajo los auspicios de la OMS, y había 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.** Como ya se ha señalado, en los Centros de Control y Prevención de Enfermedades se conservan 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 con cepas no incluidas en la colección norteamericana. 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 volver a examinar esta cuestión para determinar si era necesario seguir guardando la amplia diversidad de aislamientos que se conservaban en los dos centros de almacenamiento.

6. **Diagnóstico con ácido nucleico.** Recientemente, se habían ideado varios métodos muy sensibles para detectar el ADN del virus variólico y distinguirlo del de otros ortopoxvirus; los métodos más

[1] Documentos A53/27 y A54/16.

[2] Documento A54/16.

prometedores eran el análisis del polimorfismo de la longitud de los fragmentos de restricción mediante la reacción en cadena de la polimerasa (RCP), la técnica RCP múltiplex, y RCP en tiempo real con sondas fluorígenas. 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 basados en el polimorfismo de la longitud de los fragmentos de restricción de un solo gen y en la técnica RCP múltiplex permitían 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, se trataba de una técnica que requería el uso de equipos caros y que, hasta el momento, no permitía distinguir sistemáticamente entre las distintas especies de ortopoxvirus. Se había comprobado que una prueba ampliada de la RCP para los polimorfismos de la longitud de los fragmentos de restricción permitía determinar el origen de los aislamientos, pero era posible que ello 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 aún quedaba margen para mejorar 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 este resultado era consecuencia del paso por cultivos tisulares, el Comité propuso que se volviera a estudiar la posibilidad de secuenciar ADN obtenido directamente de material de escarificación.

11. El Comité señaló que ya se disponía 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, cuya variabilidad era mayor, que a la obtención de otras secuencias de genomas completos. Puesto que esa opción sería útil para realizar estudios forenses en caso de que se produjera una liberación voluntaria de virus variólico, habría que conservar ADN de referencia con ese fin.

12. **Pruebas serológicas.** Se habían utilizado anticuerpos policlonales y monoclonales contra el 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 estos métodos eran, al parecer, 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. Sin embargo, la dosis utilizada en este experimento era muy elevada y la enfermedad cursaba más deprisa.

14. Para mejorar y validar ese modelo animal, se requerían estudios adicionales que 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 también podría proporcionar acceso a reactivos de diagnóstico adecuados. Con el fin de obtener datos que guardaran más relación con los modelos que utilizaban el virus variólico, se investigaban 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.

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, así como 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, confirmaba la idea de que para detectar eficazmente nuevos compuestos de interés era necesario acceder a virus variólicos vivos. 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 atenuadas, 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 recombinantes 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 de orientación sanitaria sobre el virus variólico. Sin embargo, concluyó que numerosas 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, las cuales se prolongarían más allá del plazo previsto de destrucción en 2002, a fin de que la población mundial pudiera prepararse

adecuadamente para hacer frente al caso, poco probable pero potencialmente catastrófico, de que reemergiera la viruela.

20. Se recomendó asimismo que el actual Comité Asesor continuara desempeñando sus funciones 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.

EXISTENCIAS DE VACUNA ANTIVARIÓLICA

21. **Preparación para hacer frente a brotes de viruela.** La reciente utilización deliberada de *Bacillus anthracis* con el propósito de causar daño a una población civil ha incrementado la preocupación de los Estados Miembros acerca de la posible exposición al virus variólico o a otros agentes biológicos liberados intencionalmente. Entre los esfuerzos desplegados por la OMS para apoyar a los Estados Miembros, ya sea en casos de utilización intencional del virus variólico como arma biológica o en relación con el surgimiento de otras enfermedades causadas por el ortopoxvirus, cabe mencionar las actividades encaminadas a fortalecer la preparación haciendo un seguimiento e investigando los rumores acerca de presuntos casos de viruela, garantizando la existencia de capacidad suficiente para diagnosticar la presencia del ortopoxvirus, compilando inventarios mundiales sobre existencias y fabricantes de vacunas, garantizando el acceso a material y conocimientos técnicos de capacitación, estableciendo procedimientos operativos e instrumentos normalizados, así como una lista de expertos con capacidad para responder a los brotes sobre el terreno y realizar investigaciones sobre ellos. Tan pronto como estén disponibles, se comunicarán a los Estados Miembros nuevas orientaciones y conclusiones relativas a los inventarios.

22. **Seguimiento e investigación de rumores acerca de presuntos brotes de viruela.** Entre el 1 de enero de 2000 y el 14 de marzo de 2002 se informó en ocho ocasiones sobre la difusión de rumores relativos a presuntos casos de viruela en cinco regiones diferentes de la OMS. Todos los casos fueron investigados por conducto de la Red Mundial de Alerta y Respuesta ante Brotes Epidémicos. En una ocasión se había registrado una exposición accidental al virus vaccinia, como consecuencia de la cual había sido necesario hospitalizar a ocho niños. Dos de estos casos estuvieron asociados con brotes de varicela y uno con un brote de sarampión; se desconocía la etiología de los otros cuatro casos.

23. Durante el mismo periodo la OMS recibió información sobre 22 presuntos brotes de viruela símica, de los cuales 21 correspondían a la República Democrática del Congo. Como resultado de las investigaciones se determinaron 11 casos de viruela símica confirmados por laboratorio, mientras que cuatro eran casos de varicela. Aún no se dispone de resultados de laboratorios para otros cinco casos. En dos ocasiones no fue posible realizar investigaciones de laboratorio.

24. **Inventario de existencias nacionales de vacuna antivariólica.** Se realizó una encuesta para evaluar la disponibilidad de existencias de vacuna y la cantidad de dosis disponibles, así como la existencia de instalaciones de fabricación de vacunas y de planes para producir o adquirir la vacuna de fuentes distintas de los fabricantes nacionales. En consecuencia, el 26 de octubre de 2001 la OMS se dirigió a sus 191 Estados Miembros, por conducto de sus misiones permanentes ante las Naciones Unidas o de las oficinas regionales de la OMS, para pedirles que completaran un cuestionario.

25. Hasta el 14 de marzo de 2002, 91 Estados Miembros (48%) habían respondido a la encuesta. Trece de los Estados que respondieron (el 14%) comunicaron que poseían existencias de vacunas y 25 (27%) señalaron que en el territorio nacional existían instalaciones con capacidad para fabricar vacunas; 19 de

estos Estados (el 21%) tenían previsto producir o ya producían vacunas. Las autoridades de 40 países (el 44%) expresaron su propósito de adquirir vacunas en el extranjero o señalaron que ya lo habían hecho; la mayor parte de estos países indicaron que adquirirían vacunas únicamente en respuesta a una amenaza real o en cumplimiento de una recomendación de la OMS a ese respecto.

26. **Inventario de fabricantes de vacuna antivariólica.** Entre el 10 de noviembre de 2001 y el 6 de marzo de 2002 se establecieron contactos con un total de 63 posibles fabricantes de vacuna antivariólica y, mediante un cuestionario administrado por los propios destinatarios, se obtuvo información sobre la disponibilidad de existencias de vacunas, sus cantidades y características (año de producción, cepas de siembra de virus vaccinia utilizadas y potencia), así como sobre las medidas previstas para producir la vacuna y asegurar su disponibilidad en el mercado. Se recibieron respuestas de 33 de los 63 fabricantes (el 52%). Nueve de ellos (el 27%) respondieron que disponían de reservas de vacunas producidas entre 1972 y 1980 a partir de una variedad de cepas de siembra. Siete señalaron que la potencia de las vacunas había sido objeto de pruebas entre 1999 y 2002. Diez fabricantes comunicaron que estaban estudiando la posibilidad de producir vacunas y seis comunicaron que ya en abril de 2002 podrían asegurar su disponibilidad en el mercado, con niveles de producción de hasta 500 millones de dosis por año.

27. **Disponibilidad mundial de la vacuna antivariólica.** Sobre la base de la información recogida mediante los cuestionarios enviados a los Estados Miembros y los fabricantes de vacunas, se estima que actualmente existen en el mundo unos 110 millones de dosis de vacuna antivariólica, incluida la reserva de 500 000 dosis que posee la OMS en Ginebra. Se trata de una estimación moderada, porque algunos de los que respondieron a los cuestionarios no conocían con seguridad el número de dosis de que disponían y las cantidades que indicaron tenían un margen de incertidumbre de varios millones de dosis. Algunos Estados Miembros y fabricantes de esos países no respondieron a los cuestionarios. Además, algunos de los que respondieron se negaron a difundir información sobre sus reservas de vacunas. Por otra parte, no en todos los casos se dispone de información sobre la potencia de estas dosis.

28. Los resultados preliminares de los ensayos que se están realizando con la vacuna diluida son prometedores ya que si se demostrase su eficacia podría llegar a quintuplicarse el número de dosis disponibles.

RECOMENDACIONES DE LA DIRECTORA GENERAL

29. 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 a finales de 2002 el programa de investigaciones todavía no se habrá ultimado, 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.

30. El Consejo Ejecutivo, en su 109ª reunión aprobó estas recomendaciones.

INTERVENCIÓN DE LA ASAMBLEA DE LA SALUD

31. Se invita a la Asamblea de la Salud a que examine la posibilidad de adoptar la resolución siguiente:

La 55ª Asamblea Mundial de la Salud,

Recordando la resolución WHA52.10, sobre la erradicación de la viruela;

Visto el informe sobre la erradicación de la viruela: destrucción de las reservas de virus variólico;[1]

Tomando nota de que a finales de 2002 el programa de investigaciones todavía no se habrá completado,

1. DECIDE autorizar que las reservas existentes de virus variólico vivo se sigan conservando temporalmente en los lugares de almacenamiento indicados en la resolución WHA52.10, con la finalidad de proceder a nuevas investigaciones internacionales, en el entendimiento de que las investigaciones se han de completar lo antes posible y que se propondrá 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;

2. PIDE a la Directora General:

1) que mantenga las actividades del Comité Asesor de la OMS en Investigaciones sobre el Virus Variólico con respecto a las investigaciones que entrañen la autorización de reservas de virus variólico y que vele por que el programa de investigaciones se ejecute de forma abierta y transparente;

2) que vele por 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;

3) que, en función de los progresos realizados en el programa de investigaciones, presente un informe a la 58ª Asamblea Mundial de la Salud a más tardar, por conducto del Consejo Ejecutivo.

[1] Documento A55/21.

= = =