



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

### **Informe de la Secretaría**

1. Después de la presentación del informe anterior,<sup>1</sup> el Equipo OMS de Inspección de la Bioseguridad visitó en marzo de 2009 el laboratorio con nivel de bioseguridad 4 de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos de América, donde comprobó que las instalaciones poseen condiciones de seguridad y protección para trabajar con virus variólicos vivos. El informe está disponible en el sitio web de la OMS.<sup>2</sup> La inspección del laboratorio Vector en la Federación de Rusia tuvo lugar en diciembre de 2009.
2. En el presente documento se informa de la 11.ª reunión del Comité Asesor de la OMS en Investigaciones sobre el Virus Variólico (Ginebra, 4 y 5 de noviembre de 2009).

### **Actualización sobre las reservas de vacunas**

3. La OMS dispone de una reserva de emergencia de 32,6 millones de dosis de vacuna antivariólica almacenadas en condiciones adecuadas de seguridad y protección en Suiza, para la cual se sigue aceptando la donación de vacunas, en particular las de tercera generación, así como de agujas bifurcadas y otros materiales. Se han elaborado procedimientos operativos normalizados para la distribución de material de esta reserva. Cuatro Estados Miembros se han comprometido a donar a la OMS otros 27 millones de dosis en caso de necesidad y están colaborando con la Secretaría en la elaboración de los procedimientos operativos normalizados para su distribución. El Comité Especial de Ortopoxvirosis ha recomendado que la reserva de la OMS y los compromisos de donación de los Estados Miembros deben alcanzar la cifra de 200 millones de dosis.<sup>3</sup>

### **Informe del Instituto de Medicina**

4. En los Estados Unidos de América, el Comité del Instituto de Medicina sobre Evaluación de las necesidades futuras de virus variólicos vivos para fines científicos ha examinado las investigaciones

---

<sup>1</sup> Documento A62/23.

<sup>2</sup> [http://www.who.int/csr/disease/smallpox/Report\\_2009\\_CDC\\_WHO\\_Inspection.pdf](http://www.who.int/csr/disease/smallpox/Report_2009_CDC_WHO_Inspection.pdf) (en inglés).

<sup>3</sup> Documento WHO/CDS/CSR/ARO/2004.3.

realizadas desde 1999, centrándose en la utilización de virus vivos.<sup>1</sup> El Comité ha concluido que son necesarios virus variólicos vivos para desarrollar y aprobar productos terapéuticos y evaluar la resistencia, así como para desarrollar vacunas que no produzcan lesión cutánea en el lugar de inoculación. Asimismo, hizo recomendaciones sobre la secuenciación completa del genoma de todos los aislados víricos que actualmente contienen ambos repositorios. El Presidente del Comité Asesor de la OMS, sin embargo, recordó que el Comité ha concluido repetidamente que desde el punto de vista de la salud pública no se justifica proseguir dicha secuenciación.

### **Actualización sobre las propuestas de investigación**

5. En 2009 se han recibido siete nuevas propuestas de investigación: tres de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, y cuatro del centro Vector (presentadas hace poco). Las tres primeras propuestas, sobre diagnóstico basado en proteínas, materiales diagnósticos y pruebas sobre vacunas menos reactógenas, han sido aprobadas para un periodo de un año.

### **Proceso de examen**

6. El primer paso del examen de gran alcance pedido en la resolución WHA60.1 para 2010 se ha completado con la presentación de seis revisiones de la literatura y de datos inéditos aportados por las investigaciones realizadas durante los 10 últimos años. Las seis revisiones mencionadas abarcaron los temas siguientes:

- Información detallada sobre la colección de cepas víricas y muestras de ácidos nucleicos de los repositorios americano y ruso.
- Diagnóstico de laboratorio de la viruela y del virus variólico.
- Genómica de la viruela, con secuenciación de 49 cepas de virus variólico.
- Vacunas contra la viruela.
- Antivíricos activos frente al virus variólico.
- Modelos animales y patogénesis; los experimentos han demostrado la eficacia de las vacunas experimentales y de los antivíricos.

7. Una vez recopiladas, las revisiones serán presentadas a un comité de expertos independientes nombrado por la Directora General para que se encargue de revisar y evaluar los logros de los últimos diez años, identificar las lagunas todavía existentes y determinar las consecuencias para la salud pública. El resultado de ese trabajo se someterá luego a la consideración del Comité Asesor en Investigaciones sobre el Virus Variólico para que aporte nuevas observaciones.

8. El informe final será presentado al Consejo Ejecutivo para que lo examine en su reunión de enero de 2011; dicho informe, así como las observaciones del Consejo, serán objeto de un ulterior examen por la 64.<sup>a</sup> Asamblea Mundial de la Salud en mayo de 2011.

---

<sup>1</sup> Arvin AM, Patel DM (eds), Institute of Medicine, Committee on the Assessment of Future Scientific Needs for Live Variola Virus. *Live variola virus: considerations for continuing research*. Washington DC, National Academies Press, 2009.

9. En el debate se manifestó la preocupación por la falta de acceso a materiales diagnósticos y la no disponibilidad de *kits* para el diagnóstico. La OMS podría examinar procedimientos de precalificación. Para incrementar la disponibilidad de materiales y *kits* se podría recurrir a las capacidades básicas exigidas en virtud del Reglamento Sanitario Internacional (2005).

10. Los miembros del Comité Asesor también destacaron que los Estados Miembros deben ser conscientes de que los avances recientes de la biología sintética permiten sintetizar el genoma completo del virus variólico. En la resolución WHA52.10, la Asamblea de la Salud estableció que únicamente los dos repositorios aprobados por la OMS pueden tener reservas de virus variólico, pero es necesario revisar este planteamiento que ya no permite garantizar que solo haya genomas completos del virus en esos dos repositorios. Dichos avances hacen necesaria también una evaluación continua de las directrices existentes acerca de los trabajos con virus variólicos vivos y ADN de esos virus. Los comités de ética y bioseguridad deben conocer las directrices existentes a nivel local y velar por su aplicación. Aunque se emprendieran proyectos de síntesis del genoma de poxvirus, la creación de virus variólicos sintéticos está prohibida por la reglamentación actual.

11. Los miembros del Comité Asesor destacaron que las vacunas de primera y segunda generación están aprobadas y son muy eficaces, y que las de primera generación se utilizaron en la eliminación de la viruela. Asimismo tomaron nota de que se están desarrollando varias vacunas experimentales prometedoras, con menos efectos adversos, que todavía no han sido aprobadas. También observaron que es relativamente fácil demostrar la seguridad de las nuevas vacunas, pero no su eficacia, en ensayos clínicos humanos.

### **Actualización sobre las propuestas de investigación aprobadas por la OMS**

12. El Comité Asesor fue informado de una investigación sobre la posible utilidad del perrito de la pradera (*Cynomys ludovicianus*) capturado en la naturaleza como modelo de la viruela humana. Sin embargo, las pruebas indicaron que este animal no es un buen modelo para las infecciones por virus variólico.

13. Los trabajos sobre el desarrollo de pruebas diagnósticas basadas en las proteínas revelaron que una prueba de inmuoadsorción enzimática de captura de antígeno presenta diferente sensibilidad con antígeno sometido a irradiación gamma y antígeno de virus variólicos vivos. Se propondrán nuevos trabajos para desarrollar pruebas en el lugar de asistencia que sean fáciles de utilizar e interpretar, estables y robustas. Las pruebas basadas en la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real han demostrado poseer una especificidad del 100% y una sensibilidad que permite detectar cinco copias del genoma del virus. Con miras a la extracción del ADN, se ha validado un *kit* para inactivar el virus variólico con el que se logra rápidamente una inactivación completa.

14. La investigación sobre el desarrollo de vacunas de tercera generación menos reactógenas se ha centrado en la capacidad de neutralización de una vacuna con *Vaccinia virus* Ankara modificado (MVA). La vacuna experimental MVA ha demostrado ser capaz de inducir, tras la inoculación de dos dosis, una neutralización antivariólica comparable a la lograda con la vacuna Dryvax® de primera generación. Se siguen investigando métodos analíticos para mejorar la evaluación de la eficacia.

15. Se comunicaron datos sobre el estado de las reservas de virus variólicos en los dos repositorios. El repositorio de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades contiene una reserva de 451 aislados y muestras que no ha sufrido adiciones ni retiradas en el último año, además de reservas de trabajo de las que se han hecho 23 retiradas para trabajos relacionados con seis protocolos aprobados por la OMS.

16. La colección del centro Vector contiene en la actualidad 120 cepas de virus variólicos, además de ADN de virus variólico: 199 viales con ADN del genoma completo de 39 cepas víricas diferentes; 1446 viales que comprenden 17 colecciones de amplicones con fragmentos de ADN de virus variólicos, y 3795 viales que comprenden 16 colecciones de plásmidos recombinantes con fragmentos de ADN de virus variólicos. No se han efectuado adiciones ni retiradas en el último año.

17. Se informó de las investigaciones sobre nuevos agentes terapéuticos, en particular los inhibidores de las tirosina-cinasas, en las que se han utilizado virus variólicos vivos. La investigación aprobada por la OMS ha revelado que estos inhibidores previenen la liberación de virus variólicos y de virus de la viruela símica por las células infectadas.

18. Se informó sobre el desarrollo del CMX001 para el tratamiento de la viruela. En comparación con el cidofovir, el CMX001 posee mayor actividad in vitro contra los virus con ADN bicatenario (entre ellos el virus variólico), es biodisponible por vía oral, no es nefrotóxico y ha sido bien tolerado en los ensayos clínicos de fase I. Numerosos estudios animales han demostrado su eficacia frente a otros ortopoxvirus. Se ha utilizado en un paciente con infección generalizada por *Vaccinia virus* tras la vacunación antivariólica, pero no se pueden extraer conclusiones acerca de su eficacia porque el paciente recibió múltiples tratamientos antivíricos.

19. La investigación sobre el desarrollo del ST-246 ha confirmado su potencia, especificidad y ausencia de toxicidad. Ha demostrado ser eficaz en múltiples estudios en animales y es biodisponible por vía oral. Se ha probado en ensayos clínicos de fase I y en la actualidad se están realizando ensayos clínicos de fase II sobre su seguridad. En los Estados Unidos de América el ST-246 ha sido aprobado como Nuevo Fármaco en Investigación y se ha aceptado su tramitación por el procedimiento acelerado. El fármaco no interfiere la inmunización con las vacunas ACAM2000 ni MVA en primates no humanos, por lo que parece apto para ser administrado junto con las vacunas en pacientes inmunodeprimidos.

20. El Comité Asesor recibió información actualizada sobre la vacuna antivariólica atenuada LC16m8 (una vacuna de tercera generación), que está aprobada en el Japón y se está almacenando allí como precaución frente a posibles ataques bioterroristas. Su administración es simple, y se hace en una sola dosis, con aguja bifurcada. La capacidad nacional de producción de la vacuna es de 80 millones de dosis al año. Tras el informe presentado al Comité el año pasado han continuado los trabajos de comparación de la seguridad de esta vacuna con la de la vacuna Dryvax® en macacos inmunodeprimidos y no se han observado indicios de reacciones adversas. Un estudio de 267 sujetos ha revelado que la vacuna posee una buena inmunogenicidad y es bien tolerada, sin que se hayan presentado efectos adversos graves (en particular en pacientes alérgicos).

21. El Comité también fue informado de los resultados de una revisión de las vacunas de tercera generación que se están investigando en la actualidad en estudios clínicos (en particular la MVA y la LC16m8) con el fin de sentar las bases para orientar a la OMS acerca de la adquisición de una reserva de dichas vacunas. Los debates hicieron hincapié en la importancia de estas dos vacunas de tercera generación, que se consideró que ocasionan menos complicaciones que las de generaciones anteriores. Se sugirió que para la vacunación previa a un evento podría ser mejor la MVA debido a la amplitud de los datos sobre su seguridad, pero que en una situación de brote declarado se puede considerar el uso tanto de la MVA como de la LC16m8.

22. El Comité fue informado de los asuntos relacionados con la conservación de los archivos del Programa de Erradicación de la Viruela, que se encuentran en mal estado y son poco accesibles a los investigadores. Hay en curso un programa de digitalización de todos los documentos que permitirá efectuar búsquedas en la totalidad del texto y restaurar los archivos para garantizar su conservación.

El Comité acogió esta iniciativa con sumo agrado, y fue informado de que se había realizado un proyecto similar con materiales del mismo tipo recopilados por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades.<sup>1</sup>

23. Se ha elaborado mejor la propuesta presentada el año pasado al Comité en relación con la creación de una red de laboratorios de diagnóstico de la viruela.<sup>2</sup> La red comprendería los repositorios existentes y laboratorios regionales, cuyo número todavía está por determinar, aunque podrían ser uno por Región de la OMS. Con respecto a las características de los laboratorios regionales, se han establecido criterios estrictos y un algoritmo sobre el procesamiento de las muestras sospechosas. En algunas regiones el transporte de las muestras podría ser problemático, en particular por la reglamentación del transporte aéreo y por cuestiones logísticas. Se sugirió la integración de la propuesta en iniciativas de carácter más amplio relacionadas, por ejemplo, con el Reglamento Sanitario Internacional (2005) o con programas de la OMS sobre la creación de redes de laboratorios y capacidad de laboratorio. Con miras a establecer un proceso de identificación de los laboratorios locales y regionales apropiados, el Comité recomendó la formación de un subcomité en el que haya al menos un miembro de cada uno de los dos Centros Colaboradores de la OMS.

24. El Comité también recibió informes sobre el diagnóstico y los posibles reservorios de virus de la viruela de las vacas (de la que hay casos de transmisión zoonótica al ser humano), y sobre la epidemiología de las infecciones por ese virus en Alemania. También se han notificado casos en otros países europeos. Asimismo, recibió información actualizada sobre los riesgos y los beneficios de la vacunación antivariólica de los trabajadores sanitarios expuestos a la viruela símica.

## **INTERVENCIÓN DEL CONSEJO EJECUTIVO**

25. Se invita al Consejo a que tome nota del informe.

= = =

---

<sup>1</sup> <http://www.globalhealthchronicles.org/>.

<sup>2</sup> Documento EB124/33 Add.2, párrafo 13.