

rio de Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad de la República. Gral. Flores 2124, 11800 Montevideo-Uruguay. ²Laboratorio de Cristalografía, ³Modelagem Molecular e Esteriodinâmica -Departamento de Química, Universidade Federal de São Carlos- SP- Brasil. ⁴Departamento de Química Inorgánica y Analítica. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. Universidad de Chile. Chile. ⁵Bioenergetics Centre. Universidad de Buenos Aires. Paraguay 2120. Buenos Aires. Argentina. ⁶Laboratorio de Patología Experimental. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Nacional de Salta. Argentina. ⁷Department of Biochemistry, Medical Sciences Institute, University of Dundee, Dundee DD1 4HN, Scotland, UK ⁸Department of Physical Chemistry, Uppsala University Box 532, S-751 21 Uppsala, Sweden.

A molecular design is presented of 5-nitrocompounds derivatives based on a knowledge about glutathione (GSSG), trypanothione (TS2) and glutathionylspermidine disulfide (GSP disulfide) in their complexes with the enzymes glutathione reductase (GR) and trypanothione reductase (TR). New trypanothione-like 5-nitrofuranic and 5-nitrothiophenic semicarbazide and acetamide compounds were designed using the theoretical lead compound: N1-[1-(5-nitro-2-furyl)methylidene]-N4-[4-[3-(2,2,2-trifluoroacetyl)hexahydro-1-pyrimidinyl]butyl]semicarbazide (NPIPICO). They are expected to act as transition state analogues. Eight compounds were synthesized in the pathway to get NPIPICO: 4-(2-methoxyethyl)-1-(5-nitrofurfuriliden) semicarbazide (GI03), 4-butyl-1-(5-nitrofurfuriliden) semicarbazide (RD06) and 4-hexyl-1-(5-nitrofurfuriliden) semicarbazide (GI01), the corresponding (5-nitrothiophene) semicarbazides (SG03, SG06 and SG01) and 2-methoxyphenyl-1-(5-nitrofurfuriliden) semicarbazide (HC05) and the corresponding 5-thionitrothiophene (SH05). A docking of these compounds in the putative binding site of TR was performed in order to make a comparison of interactions in relation to a recent X-ray structure of TR(*T.cruzi*)-mepacrine complex by Krauth-Siegel and coworkers (PROTEINS 1996,24,73-80). Enzymologic studies proved that many of these compounds are inhibitors of TR. Furthermore, they were tested in vitro and in vivo showing *T. cruzi* growth inhibition.

MR37. O-naftoquinonas lipofílicas como agentes tripanocidas potenciales. ANDRÉS O.M. STOPPANI.

Centro de Investigaciones Bioenergéticas. Universidad de Buenos Aires. Paraguay 2120. Buenos Aires. Argentina

O-naftoquinonas, como la β -lapachona, que fueran antes propuestas como agentes antichagásicos, han resultado potentes inhibidores del crecimiento de células tumorales humanas, lo que ha renovado el interés por esas quinonas. Por ello, se revisan ahora los mecanismos de la citotoxicidad de varias o-naftoquinonas

y moléculas similares, representadas por la β -lapachona y las mansononas. La mayoría de esas quinonas son potentes inhibidores del crecimiento de *Trypanosoma cruzi*, *Crithidia fasciculata* y *Leptomonas seymouri*, a concentraciones del orden de 1.0-10 μ M. Su acción implica la operación de reacciones redox, la inicial de reducción de la quinona a quinol (hidroquinona), es seguida por la oxidación del quinol por oxígeno molecular. La oxidación del quinol genera radicales semi-quinona, superóxido y peróxido de hidrógeno capaces de generar el radical hidroxilo, notable por su citotoxicidad. Como consecuencia de esas reacciones se produce un "daño oxidativo", que en los protozoarios estudiados se manifiesta por la disminución del ATP celular como resultado de la inhibición de la fosforilación oxidativa. también se produce disminución de la síntesis de DNA, RNA y proteínas celulares. Al mismo tiempo, las quinonas aumentan la degradación fisiológica de las mismas moléculas. Resultados similares se obtuvieron con naftoquinona-iminas. Los grupos carbonilos vecinos y el anillo pirano son estructuras esenciales para la acción citotóxica de las quinonas. Estos efectos se discuten en relación a posibles usos farmacológicos de las naftoquinonas lipofílicas.

Estrategias de intervención para el control de las parasitosis

MR38. Vacinas em Leishmanioses. CARLOS MAURICIO DE FIGUEIREDO ANTUNES.

Departamento de Parasitologia, Instituto de Ciências Biológicas. Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil

As medidas tradicionais utilizadas para controle das leishmanioses não vem sendo capazes de conter a expansão desta endemia e um aumento nas taxas de incidência vem sendo observado em várias áreas endêmicas. No Brasil, de acordo com o Ministério da Saúde, mais de 150 mil casos de leishmaniose cutânea foram registrados nos últimos 10 anos, com uma incidência de mais de 20 mil casos novos por ano, nos últimos 5 anos.

Em vista destes fatos, a vacinação contra as leishmanioses vem sendo considerada como uma medida profilática aceitável, prática e segura. Atualmente, dois enfoques distintos podem ser identificados em relação ao desenvolvimento de vacinas anti-leishmanioses. O enfoque sistemático que inclui (a) estudos sobre identificação, purificação e produção de frações protéicas de várias espécies de *Leishmania* capazes de induzir proteção; (b) seleção de substâncias adjuvantes e (c) avaliação da resposta imune em modelos animais. O enfoque pragmático, que utiliza extratos brutos de várias espécies de *Leishmania* (ou organismos vivos) para indução da proteção. Estas preparações, embora padronizadas de diferentes maneiras, não são definidas. Deve ser ressaltado, entretanto, que a maioria das vacinas em ensaios clínicos, incluindo a Fase III (ensaios controlados a nível populacional), são de preparações brutas não definidas.

Três esquemas distintos de vacinação vem sendo utilizados nos ensaios à nível de campo, controlados ou não. A leishmanização, que envolve a inoculação de espécimens vivos de *Leishmania* em áreas não expostas do corpo, é um procedimento que vem sendo utilizado há bastante tempo no Velho Mundo, em áreas endêmicas para leishmaniose cutânea. Basea-se no fato de que a maioria das lesões cura espontaneamente e induz proteção. Relatos de falhas na cicatrização destas lesões tem sido publicados e este procedimento não é recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS). O segundo esquema envolve a utilização de frações antigênicas de várias espécies de *Leishmania*. Grande parte dos estudos referem-se à experimentos em modelos animais, mas recentemente um ensaio clínico não controlado foi conduzido em área endêmica no Brasil, com resultados promissores. O terceiro esquema utiliza «vacinas» constituídas à partir de formas promastigotas mortas de várias cepas de *Leishmania*. Estes estudos iniciaram-se na década de 30 no Brasil e a partir desta data varios ensaios à nível de campo, controlados ou não, foram conduzidos em diferentes áreas endêmicas de diversos países no Novo (Brasil, Venezuela) e Velho Mundos (Irã). Os resultados tem mostrado um proteção parcial contra infecção por *Leishmania*, principalmente naqueles participantes que viram o teste cutâneo (de negativo para positivo) após vacinação. Praticamente nao foram relatados efeitos adversos à vacinação, com excessão de dor no local da injeção.

Embora as preparações contendo frações antigênicas ou extratos brutos de *Leishmania sp.* tenham mostrado eficácia parcial, protegendo participantes «vacinados», várias críticas foram feitas quanto à sua composição e caracterização e, principalmente, quanto à real necessidade de serem utilizadas diferentes cepas nestes produtos. Atualmente, com o apoio da OMS, um preparado vacinal utilizando uma única cepa de *Leishmania amazonensis* vem sendo desenvolvido por uma indústria no Brasil, utilizando um protocolo GMP («good manufacturing practices»). Ensaios clínicos fase I e II com esta «vacina já foram realizados e os resultados indicam indução de imunidades humoral e celular.

MR39. La participación comunitaria en el control de Chagas. MARÍA LAURA ESQUIVEL¹, ADOLFO O. GÓMEZ², O. DANIEL SALOMÓN², SERGIO SOSA ESTANI² Y ELSA L. SEGURA².

¹Johns Hopkins University, School of Hygiene and Public Health; ²CEDIE - ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán"

La estrategia de participación comunitaria es el mecanismo elegido por el Programa Nacional de Chagas con el objetivo de lograr un cambio planeado: la incorporación de comportamientos que previenen la transmisión de Chagas y la eliminación de otros que implican riesgo de infección. El objetivo final es la eliminación de la transmisión y la ausencia de nuevos casos humanos de Chagas, para lo cual es necesario eliminar el triatomismo domiciliario. Para poder analizar, y poste-

riormente evaluar, el impacto de esta estrategia, primero es necesario partir de un entendimiento homogéneo de estos conceptos, ya que no siempre se dice lo mismo cuando se habla de participación y de comunidad.

La definición más simple, intuitiva, y clásica de **comunidad** es aquella que la define como un grupo de personas que viven en la misma área geográfica y que comparten los mismos valores básicos, la misma organización y los mismos intereses (Rifkin et al, 1988). Una definición más amplia es la de entidad social informalmente organizada caracterizada por un sentido de identidad (White, 1982). Esto es así, ya que una comunidad no necesariamente implica la pertenencia a una unidad geográfica definida. Más recientemente, y de alguna manera incorporando las anteriores, una comunidad ha sido definida como una población que está definida geográficamente, pero que además existe como entidad social discreta, con identidad colectiva y un objetivo corporativo (Manderson et al, 1992). A los fines del Programa Nacional de Chagas, es necesario tener en cuenta la dimensión geográfica.

Participación comunitaria es el proceso social por el cual grupos específicos, que comparten las mismas necesidades y viven en un área geográfica definida, identifican sus necesidades, toman decisiones y establecen mecanismos para satisfacer esas necesidades (Rifkin, 1988). Este concepto de participación tiene distintos niveles que se relacionan con los distintas dimensiones y características de las actividades que se desarrollan (Rifkin, 1990) y con distintos enfoques de cambio y roles de los agentes de cambio en cada uno de ellos. Un primer nivel simplemente significa la aceptación por parte de la comunidad de actividades definidas como positivas y protectivas de la salud, participando solo pasivamente recibiendo los beneficios de las actividades. En un segundo nivel, la comunidad participa en las actividades del programa, contribuyendo por ejemplo con su fuerza de trabajo, tal es el caso de los mismos pobladores y los representantes comunitarios. Un tercer nivel implica participar en la implementación, asumiendo responsabilidades administrativas, tareas actualmente ejercidas por los representantes comunitarios y los supervisores. El cuarto nivel se relaciona con el monitoreo y evaluación del programa, tareas en las cuales participan todos los niveles de la cadena de responsabilidades establecida por el programa. El quinto y último, más acorde con un criterio participativo amplio y con las tesis presentadas por Briceño-León (1996), implica participar en la planificación, decidiendo cuáles programas deben ser implementados. Esto supone que los individuos son capaces de definir y solucionar sus problemas, y el agente de cambio se limita a facilitar ese proceso de auto-examen y compromiso con la acción, ayudando al acceso a fuentes de fondos y toma de decisiones. Este enfoque se relaciona con el desarrollo de mecanismos de autoayuda y desarrollo comunitario, compromiso y control del futuro de esa misma comunidad. La participación es activa, implica elección, y alternativas efectivas y reales.

Esta estrategia, si bien promete el mantenimiento de los programas a largo plazo, enfrenta obstáculos para su implementación. Por un lado, aún no existen expe-

riencias de programas participativos de alcance masivo ni de larga duración de los cuales extraer conclusiones definitivas. Por otro, es necesario tener en cuenta que, como señala Madan (1987), «las comunidades participativas se 'hacen', no 'nacieron'».

MR40. Aplicación de la comunicación social en la vigilancia vectorial de la transmisión de la enfermedad de Chagas. GÓMEZ A¹, ESQUIVEL M.L.²

¹CEDIE-ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán"; ²Johns Hopkins University, School of Hygiene and Public Health.

El proyecto «Comunicación Social aplicada a la Vigilancia del Control de la Enfermedad de Chagas» tiene como objetivo investigar los mecanismos por los cuales la Comunicación en Salud puede facilitar y mejorar la participación de la comunidad en el control y vigilancia de una enfermedad transmitida por insectos, específicamente Chagas, con el objetivo final de lograr cambios de comportamiento en la población.

La Comunicación ha sido entendida como un proceso por el cual una fuente transmite un mensaje a través de un canal para producir un efecto en el receptor. Esta concepción lineal se ha ido transformando para dar paso a otra: Un proceso por el cual los individuos intercambian símbolos a través de diversos canales y acuerdan sus significados con el objeto de coincidir en un curso de acción común. Así, la Comunicación Social para la Salud ha evolucionado hasta comprender hoy un grupo complejo de principios y procedimientos multi y transdisciplinarios teóricos y operacionales: Es más que el uso de medios masivos de comunicación o la difusión de información relevante. La comunicación social implica el uso del proceso de comunicación para producir condiciones y/o comportamientos que creen, promuevan y mantengan la salud de la población.

Diversas investigaciones han demostrado que la simple información no es suficiente, sino que es esencial tener en cuenta los principios de análisis de los comportamientos. Este enfoque permite examinar la estrecha relación que existe entre los comportamientos relacionados con la salud y los que los preceden y continúan, incorporando las influencias culturales, normas sociales y compromiso de la comunidad para transformar esos comportamientos.

Existen diversas teorías y modelos de análisis de comportamientos con enfoques, micro y macro, que hacen hincapié en el individuo o el grupo social, y que se desprenden de Ópticas psicológicas, psicosociales, sociológicas, o antropológicas, entre las más difundidas.

Los comunicadores sociales concuerdan en que el proceso de comunicación debe alternar investigación y acción. El comunicador entra en diálogo con la comunidad a través de la investigación sistemática continua con representantes de la audiencia objetivo. Primero debe escuchar a la comunidad para desarrollar estrategias y actividades basadas en las necesidades, contexto cultural y prácticas de esa comunidad. Luego se ensayan estrategias y materiales antes de difundirlos masivamente

te y después de un tiempo, en base a las reacciones de los miembros de la comunidad, se cambian y ajustan si es necesario. Esta combinación de investigación y acción permite que la audiencia decida y asegure que las estrategias y los materiales respondan específicamente a sus necesidades.

Al investigar el uso de la comunicación social, con mensajes adecuados y bajo condiciones variadas de la realidad, nos proponemos la adopción - por parte de la Comunidad y en el seno de cada núcleo familiar - de dos conjuntos de comportamientos para una eficaz vigilancia vectorial: 1. El uso correcto de las herramientas útiles para la vigilancia entomológica, y 2. El orden de la vivienda.

Cada uno de estos conjuntos de comportamientos involucra varias conductas, habilidades, conocimientos y creencias, así como factores que facilitan o inhiben su aceptación, e implican un movimiento de información en ambas direcciones, entre el emisor de los mensajes y el receptor. Esta última implicancia es fundamental en el campo de la salud pública: La retroalimentación es esencial para la motivación de la población y es la manera más eficaz para prevenir que el receptor se convierta en un elemento pasivo evitando la participación activa en la prevención y control de las enfermedades.

MR41. Monitoreo de la presencia de insectos vectores. RICARDO E. GÜRTLER

Depto. biología, FCEN-UBA, Ciudad Universitaria, 1428 Buenos Aires.

La vigilancia es una fase crucial de los programas de control o eliminación de artrópodos vectores de patógenos. Los objetivos de la vigilancia son detectar las áreas o viviendas reinfestadas y realizar nuevas acciones de control en forma oportuna. Para estos fines, son de suma relevancia (1) la selección de métodos eficaces y eficientes para monitorear la aparición de la reinfestación, (2) la recolección y procesamiento de la información derivada del monitoreo, y (3) su correcta interpretación en el contexto en que se colectó, con vistas a aplicar nuevas acciones de control y evaluar su eficacia.

En el caso de la enfermedad de Chagas, la detección de triatominos en casas de barro y paja es una tarea dificultosa durante la vigilancia. Los métodos más utilizados incluyen (1) la búsqueda y captura de triatominos por personal especializado asistido con un aerosol desalojante durante cierto tiempo por casa (hora-hombre), (2) las capturas de vectores por los propios moradores durante periodos usualmente prolongados e indefinidos, y (3) el uso de refugios artificiales de cartón de variadas características (cajas de Gómez-Núñez y biosensores) u hojas de papel de escribir a máquina o calendarios fijados a las paredes de dormitorios durante largos periodos. En comunidades rurales santiagueñas rociadas en forma integral con deltametrina floable en 1992, implementamos un monitoreo simultáneo de la reinfestación por *Triatoma infestans*, *T. guasayana* y *T. sordida* con múltiples métodos que sigue hasta la actualidad y son motivo de

otras comunicaciones. Usando esta experiencia, en esta presentación reviso la interpretación de los diferentes signos de infestación, algunos de los índices derivados y sus implicancias para el control.

«Infestación» ha sido tradicionalmente definida como la presencia de algún estadio de los triatominos (huevos, ninfas o adultos vivos) o sus productos (cáscaras de huevos, exuvias o deyecciones) en domicilio o peridomicilio. Debido a que los distintos métodos de muestreo difieren en su eficiencia de detección y en los estadios o signos que habitualmente detectan, los índices de infestación que arrojan son poco comparables entre sí. El índice de infestación más comúnmente empleado -el porcentaje de casas infestadas- no es una medida adecuada de la intensidad de infestación de una comunidad porque no considera ni el número de los diferentes focos de cría del vector ni la abundancia individual de triatominos en ellos y por ende su productividad potencial. Estos focos de cría pueden ser múltiples por vivienda, y son importantes para describir el estado real de infestación y predecir su posible capacidad de expansión en ausencia de acciones de control. Soper (1967) realizó una crítica similar al índice de viviendas empleado en los programas de control del *Aedes aegypti*.

Aunque muchos autores consideran cualquier signo o número de signos como evidencia suficiente y equivalente de infestación, en la práctica no lo son. Soler (1969) introdujo «invasión» para describir el hallazgo de uno o pocos *T. infestans* adultos aislados que llegaron volando a la vivienda. «Colonización» ha sido definido como el hallazgo de ninfas en la estructura inspeccionada. Durante la vigilancia, el hallazgo de un triatomo adulto aislado en la vivienda o sus anexos muy probablemente indica una invasión reciente y no una colonización. En nuestro estudio, hallazgos aislados de 1-2 adultos de *T. infestans* o *T. guasayana* en los dormitorios por algún método o 1-2 deyecciones en los biosensores durante 2 años no se correlacionaron con el desarrollo progresivo de colonias domiciliarias, en ausencia de rociados domiciliarios adicionales. Estos datos sugieren que la participación de la comunidad como agentes permanentes de detección y remoción de triatominos permitió casi anular la tasa de recolonización domiciliar de *T. infestans*, en comparación a observaciones previas en esta y otras áreas.

MR42. Randomization and baseline transmission in vaccine trials. CLAUDIO J. STRUCHINER* AND M. ELIZABETH HALLORAN[†].

*IMS/UERJ and Escola Nacional de Saúde Pública Fundação Oswaldo Cruz Rio de Janeiro, RJ 21041, Brazil e-mail: stru@malaria.procc.fiocruz.br
[†]Department of Biostatistics Rollins School of Public Health Emory University. 1518 Clifton Road NE, Atlanta, Georgia 30322 USA Phone: (404) 727-7647 FAX: (404) 727-1370 e-mail: betz@bear.sph.emory.edu

In randomized trials, the treatment assignment mechanism is independent of the outcome of interest and other covariates, observed or not, thought to be relevant in determining this outcome. It also allows, on

average, for a balanced distribution of these covariates in the vaccine and placebo groups. Thus, the treatment groups are seen as comparable. Baseline transmission, pre-existing immunity and individual responsiveness are examples of possibly relevant factors that may be observed or not. As long as the assignment mechanism is independent of the outcomes, and only depends on observed covariates, any dependence of the assignment mechanism on the relevant covariates can be taken into account in the analysis. For these reasons, randomization, in addition to double-blindness are usually seen as good research practices in order to conduct valid clinical trials.

Randomization, however, does not guarantee that the estimated effect is an unbiased estimate of the biologic effect of interest. The ability of randomization to control for confounding has been challenged from at least two different perspectives. From the perspective of potential outcomes, effect measures can be confounded even if the treatment assignment mechanism is random. On the other hand, upon examination of the effects of omitting a covariate that has the same distribution among exposed and unexposed subjects from regression analyses of cohort data, it can be shown that the situations are fairly limited in which a balanced covariate can be omitted without biasing the estimates.

These results hold as well in Phase III randomized vaccine efficacy field trials, though a new dimension is added when the covariate being considered is the natural challenge to infection, such as an infectious mosquito bite or a sexual contact. This covariate is often not recorded in field trials and is assigned by nature to the study participants. Although the efficacy estimate can be based on parameters such as the transmission probability that condition on exposure to infection, most vaccine studies do not collect information on the number of infectious challenges and are based on unconditional parameters such as incidence density, hazard rates, or incidence proportion. Measures of vaccine efficacy expressed as functions of the incidence proportion or hazard rates depend on the level of transmission.

In this presentation we focus on the role and limits of randomization in studies based on unconditional estimators of vaccine efficacy that do not explicitly take into account the number of exposures to infection that each person has. Based on a simple model of the biologic efficacy of interest, we extend the arguments on comparability and collapsibility to examine the limits of randomization to control for unmeasured covariates in vaccine field studies. Heterogeneity in prevaccination susceptibility and heterogeneous, but balanced, post-randomization exposure to infection can result in confounding even if the biologic response to the vaccine is homogeneous in the population. If the effect of the vaccine is heterogeneous among subpopulations, then there is more than one parameter of interest to estimate. Randomization does not guarantee easily interpretable estimates of vaccine efficacy within trials or exchangeability across sites. A series of examples illustrates the extent of the bias possible under a number of plausible biologic assumptions. Estimates from randomized, placebo controlled Phase III field trials that