

Control de enfermedades infecciosas

Trabajo en opción al grado de Doctor en Ciencias

Autor: Dr. Arturo Talavera Coronel

Ciudad de la Habana, 2006

1. Generalidades

Las enfermedades infecciosas, aún constituyen un flagelo de la salud (1), a pesar de los tremendos avances que se han logrado desde la antigüedad griega, hasta nuestros días con la era molecular. Mientras más profundos y mayores son los conocimientos acumulados de estos procesos, mas conciencia hemos adquirido de lo actual, relevante y complejo del tema, aún en países con un alto desarrollo de los servicios de salud como es el caso de Cuba, por citar un ejemplo, donde en el año 2004 se efectuaron más de cinco millones de atenciones médicas por enfermedades diarreicas y respiratorias agudas (2).

Algunos elementos que avalan estos aspectos son: la reemergencia de enfermedades consideradas hasta hace unos años como problemas resueltos o en vías de solución, el surgimiento de nuevas enfermedades que involucran incluso la reproducción de las especies, el demostrado intercambio por múltiples vías de material genético entre las cepas de la mismas o de diferentes especies e incluso géneros microbianos, la conformación del concepto y la importancia de la epidemiología molecular (3 y 4), la patogénesis de los priones (5), la descripción en número creciente de agentes etiológicos, la no menos importante resistencia a los antibióticos (6) y los reales o controversiales efectos tóxicos de los principales desinfectantes y preservantes (7 y 8). Otro elemento, de no menor significación a nivel mundial, es la contradicción aún presente en la distribución de los recursos para atender los problemas de salud, los cuales no siguen la tendencia del impacto de las enfermedades, sino la línea de la capacidad económica de los grupos en riesgo o enfermos.

Si prestamos atención al desarrollo histórico de este tema, podemos resumir que si bien muchos de los principios datan de fechas remotas, es a partir de finales del siglo XIX cuando comienzan a descubrirse los elementos básicos para el diseño e instrumentación de medidas generales y específicas de lucha y control de las enfermedades infecciosas. Algunos de estos hitos fueron los

trabajos de Koch y de Pasteur en las simientes de la microbiología clásica, la desinfección y las vacunas, Fey en la clasificación serológica, Fleming al iniciar la era de los antibióticos y a partir de la década de los sesenta en el siglo pasado el nacimiento de la biología molecular, el descubrimiento del ADN y los genes como base de la herencia, su manipulación y la ingeniería genética, la fusión celular y los anticuerpos monoclonales, todo lo cual evolucionó rápidamente hasta llegar hoy a la biología combinatoria, la genómica y la proteómica.

La información acumulada durante el proceso antes referido ha permitido perfeccionar y elaborar nuevas estrategias para la lucha y control de las enfermedades infecciosas, basadas en el desarrollo de nuevas técnicas de diagnóstico y de tratamiento preventivo o curativo de estas patologías.

En la esfera del diagnóstico se incluyen las técnicas inmunoquímicas con el empleo de anticuerpos monoclonales y de biología molecular, montadas sobre sistemas de alta especificidad, eficiencia de captura y amplificación, así como una instrumentación capaz del procesamiento automático de las señales. Por otra parte, el empleo de los nuevos sistemas de diagnóstico ha permitido mejorar los sistemas de análisis epidemiológicos, haciéndolos más eficaces, tanto por el menor tiempo requerido, como por la certeza de la información de entrada.

El tratamiento, preventivo o curativo de las enfermedades infecciosas, también ha reportado avances enormes, tales son los casos de los antibióticos de nueva generación, nuevos sistemas de descontaminación y de inmunización. No ha sido menos importante la introducción de los tratamientos sintomáticos en las enfermedades infecciosas. Todo ello con dos premisas principales, la recuperación del enfermo con la disminución o eliminación de secuelas y la ruptura de la transmisión. Sin embargo, el diseño de una estrategia que persiga las premisas antes citadas, han de tener en cuenta los objetivos que se

persiguen, el conocimiento del agente infeccioso y sus características, la etiopatogenia de la enfermedad, la respuesta inmune protectogénica, las formas de transmisión y las herramientas de lucha con que se dispone y su factibilidad de aplicación.

Para dar respuesta a lo antes señalado, en este escenario actual, relevante y complejo, en este trabajo se presentan, por medio del estudio de casos, una selección de problemas y soluciones en la lucha y control de enfermedades infecciosas, los que se agrupan en epígrafes, atendiendo al tipo de intervención principal, estos son: vacunación, potabilización de agua, diagnóstico y quimioterapia. En cada uno de ellos se realiza un resumen del problema y de los métodos y resultados obtenidos en su solución, a partir de los artículos publicados, que en su generalidad se presentan en los anexos a este resumen. Finalmente se integran las actividades docentes relacionadas al tema.

2. Vacunación.

2.1 Problema: Control de la diarrea enterotóxica por *Escherichia coli* en terneros. Su diagnóstico y vacunación.

La diarrea enterotóxica por *E. coli* en terneros constituye una de las principales causas de pérdidas en la crianza de los mismos (9), es una infección no invasiva, que se establece en la mucosa intestinal a través de factores de colonización, los mas estudiados y frecuentes son el antígeno K99 (F5) y el F41. El proceso es de curso agudo, mediado por una enterotoxina termolábil que ocasiona alteraciones en la motilidad y en el flujo de agua y electrolitos. Su transmisión generalmente ocurre de la madre a la descendencia por vía fecal – oral. La protección inmune natural es transferida de la madre al hijo vía calostro, fundamentalmente por los anticuerpos anti – LPS, uno de los tres tipos de antígenos utilizados en la serotipificación de *E. coli*, dicho antígeno es nombrado antígeno somático y designado como antígeno O, del que están descritas 161 variantes.

En este problema el objetivo planteado fue el control de esta enfermedad, que presentaba un escenario en el cual se conocía su distribución, pero que su agente etiológico no estaba suficientemente caracterizado, ni se contaba con los medios diagnóstico necesarios para ello.

Con los antecedentes antes descritos, se realizaron un conjunto de tareas para alcanzar el objetivo propuesto, cuyos resultados resumimos en este caso (Anexos A1 al A9 y B1) e incluye la obtención de los anti-sueros específicos para la determinación de los antígenos somáticos (150 antisueros aglutinantes), así como para los antígenos K99 (F5), K88 (F4), 987P (F6) y F41, estos últimos utilizados tanto para aglutinación como para fluorescencia directa.

Con la utilización de estos medios de diagnóstico se realizó la determinación de la frecuencia de aislamiento a partir de muestras de terneros, de cepas de *E. coli* clasificadas según sus antígenos somáticos en distintas edades y presentación del síndrome diarreico y su enteropatogenicidad, así como en diferentes unidades de producción y en una misma unidad durante 2 años.

Los resultados mostraron, que si bien la frecuencia de aislamiento de cepas con determinados antígenos somáticos presentaban en un momento dado, relaciones con la presentación del síndrome diarreico, estos eran diferentes al comparar entre distintas unidades e incluso en la misma unidad en momentos (semestres) diferentes. Sin embargo las cepas de *E. coli* K99⁺ si mantuvieron bajo todas las condiciones en estudio su relación con la presentación de la clínica, mostrando en un estudio realizado en terneros diarreicos menores de 10 días de nacidos de 4 empresas pecuarias, que incluyó 43 vaquerías, un porcentaje de muestras positivas a este agente que osciló entre el 42.9 y el 66.6 % en las Empresas estudiadas. Estos resultados concluyeron con la selección del antígeno K99 como antígeno vacunal y se obtuvo el registro sanitario de los sueros aglutinantes.

A partir de la selección del antígeno vacunal, se estudió la influencia de 5 medios de cultivo, el efecto de la temperatura, el pH, diferentes fuentes de nitrógeno y concentraciones de glucosa sobre la expresión del antígeno K99. Los resultados obtenidos permitieron la obtención del ingrediente farmacéutico activo y la formulación de un candidato vacunal inactivado de aplicación en la vaca gestante a las 8 y 4 semanas antes de la fecha estimada de parto para con el objetivo de lograr una inmunización pasiva vía calostro de los terneros.

Dicho candidato vacunal fue evaluado en confrontación experimental (reto) y de campo. En la confrontación experimental se inocularon con una cepa de *E. coli* K99⁺ enteropatógena a terneros nacidos de vacas vacunadas y del grupo control de vacas no vacunadas, se obtuvo en los del grupo vacunados, disminución de signos clínicos y frecuencia de muerte, del por cientos de cepas aislada de *E. coli* K99⁺ a partir del yeyuno, de la presentación de hallazgos anatomopatológicos, así como un incremento de los títulos de aglutininas séricas y calostrales con respecto a los controles sin vacunar.

En los ensayos clínicos en condiciones controladas de campo se corroboraron los resultados bacteriológicos y serológicos descritos en el ensayo de reto y demostraron una eficacia protectora de la vacuna entre el 87 y 91 % en dependencia del esquema de vacunación. Este logro fue registrado en la Oficina Cubana de Propiedad Industrial (OCPI, 2I 549) y recibió Premio de la Academia de Ciencias de Cuba, Premio Anual al Mérito Científico del Ministerio de Educación Superior y del Instituto Superior de Ciencias Agropecuarias de la Habana.

Resultados similares obtuvimos en el control de la diarrea enterotóxica por *E. coli* en cerdos, enfermedad que al igual que en la antes descrita, no estaba suficientemente caracterizado su agente etiológico. Se aplicó una estrategia de investigación similar, con la que se lograron los medios de diagnóstico

necesarios para la caracterización de las cepas, la selección de antígenos vacunales, el desarrollo de una vacuna bivalente (*E. coli* K88 y *E. coli* K99) y su evaluación en terreno, estudio clínico que demostró un 85 % de eficacia. Este producto fue aceptado por la OCPI con número de registro: 2I 550 (10, 11, 12 y Anexo B2).

2.2 Problema: Vacuna contra la salmonelosis en terneros.

La salmonelosis del ternero presenta una distribución mundial (13), afectando a estos animales principalmente después del destete y los serotipos de mayor incidencia en son *Salmonella dublín* y *Salmonella typhimurium* (datos del Instituto de Medicina Veterinaria).

En este problema el objetivo planteado fue el desarrollo de una vacuna para el control de esta enfermedad, que presentaba un escenario en el cual se conocía su distribución y a diferencia del tratado en el anterior epígrafe, el agente etiológico estaba caracterizado. Ello nos permitió la utilización de cepas de estos serotipos descritos como los más frecuentes para el desarrollo de procesos de obtención de ingrediente farmacéutico activo y de formulación de una vacuna bivalente, inactivada y adsorbida en gel de hidróxido de aluminio, diseñada para terneros en dos aplicaciones subcutáneas separadas 14 días (7 a 10 y 21 a 24 días de nacidos). la cual fue evaluada en confrontación experimental y en dos pruebas de terreno.

En el ensayo de reto se obtuvieron, en los terneros vacunados respecto a los controles, incrementos en los títulos de anticuerpos aglutinantes específicos, los cuales presentaron un máximo entre los 4 y 8 días después de la primera aplicación y un segundo incremento 7 a 14 días posteriores a la segunda aplicación, que persistieron hasta al menos 15 semanas después de la vacunación, así mismo presentaron reducción de de los signos clínicos, los aislamientos bacteriológicos y de las lesiones anatomopatológicas. En las dos pruebas de terreno realizadas se demostró una eficacia de protección del 74% y

del 86.7 % respectivamente. (Anexos A10 y B3). Se obtuvo el registro sanitario y la aceptación por la OCPI con el registro número: 2I 555.

Un enfoque similar fue realizado para el desarrollo y evaluación de una vacuna contra la micoplasmosis en aves. Así, a partir de capacidades de diagnóstico, asilamiento y cultivo de *Mycoplasma gallisepticum*, la colección de cepas de este agente etiológico, el conocimiento y manejo de esta enfermedad en el Dpto. de Bacteriología del CENSA y el Laboratorio de Investigaciones Avícolas (LIA), pudimos evaluar medios y sistemas de cultivo para la obtención de una vacuna inactivada, que formulada a escala de laboratorio y evaluada en confrontación experimental, logró resultados similares a una vacuna comercial, tanto en la disminución de los signos, las lesiones anatomopatológicas y el aislamiento del microorganismo inoculado en el reto (14). Esta vacuna en la actualidad se encuentra en evaluación de campo.

2.3 Problema: Vacunas contra *Vibrio cholerae*.

Los desastres, naturales o provocados por el hombre, pueden agravar considerablemente el riesgo de epidemias de cólera, al igual que las condiciones de vida en los campamentos de refugiados superpoblados. Los resultados son a menudo brotes fulminantes, con altas tasas de letalidad (15 y 16).

En este problema el objetivo planteado fue el desarrollo de una vacuna para el control de esta enfermedad, que presentaba un escenario en el cual se conocía su distribución y su agente etiológico estaba suficientemente caracterizado, pero a diferencia del problema anterior, es una enfermedad que afecta a los humanos y el país está libre de la misma. Lo que incorpora modalidades éticas y ambientales específicas.

Los resultados relacionados con el desarrollo de vacunas contra *Vibrio cholerae* para uso en humanos (Anexos A11 al A19 y B4) se vinculan directamente con las tecnologías de obtención de vacunas atenuadas y de vacunas inactivadas, sus formulaciones y formas de presentación final, también se asocian con la selección de cepas vacunales, métodos analíticos, ensayos preclínicos y clínicos.

Hasta el momento hemos logrado, para ambos tipos de vacunas, el desarrollo de las tecnologías de obtención de estas vacunas a escala piloto. Específicamente en la vacuna atenuada, se ha obtenido un producto de baja no reactogenicidad, inmunogénico y eficaz en retos en animales y en humanos.

En la vacuna inactivada se ha logrado de una formulación y forma terminada del producto en tabletas, la que resulta inmunogénica en modelo animal, novedosa y prospectivamente con ventajas competitivas por su facilidad de aplicación, lo que en forma de patente se ha presentado nacional e internacionalmente (PCT/CU2004/000005).

3. Diagnóstico.

En el presente epígrafe no se incluirán por razones de unidad en el tratamiento de los problemas, los ya mencionados y relacionados con la diarrea enterotóxica por *E. coli* en terneros y cerdos; ni los que se tratarán en el acápite de Quimioterapia, en el control de la disentería porcina.

3.1 Problema: Diagnóstico de rotavirus en terneros

Rotavirus es uno de los agentes causales de la diarrea del recién nacido. Fueron procesadas, por microscopía electrónica, muestras de heces fecales de terneros diarreicos y sanos menores de 7 días de edad, resultando en el primer reporte de Rotavirus en Cuba (Anexo A20), lo que sin lugar a dudas constituyó una alerta para los programas de lucha y control de los procesos diarreicos.

3.2 Problema: Evaluación de toxigenicidad de cepas bacterianas

El desarrollo de sistemas que permitan la determinación “in vitro” de la capacidad de producción de toxinas de especies bacterianas, resulta útil, tanto en el diagnóstico como en la caracterización de cepas vacunales. Para ello, se determinó la sensibilidad de una línea celular de riñón de ternero (CRT-2) obtenida en nuestros laboratorios (Anexos A21 y A22), a la toxina de *Clostridium hemolyticum* y a la toxina termolábil de *E. coli*. La primera provoca cambios morfológicos de las células que van de fibroblásticas (controles) a redondeadas con vacuolización, llegando al desprendimiento de la monocapa, en el caso de la segunda, se observa alargamiento y ruptura celular con desprendimiento, y en ambos casos se evidenció una respuesta dependiente de la dosis. Estos resultados fueron aplicados en el desarrollo de vacunas contra estos agentes etiológicos.

3.3 Problema: Diagnóstico bacteriológico convencional

No resultan obsoletos aún los medios convencionales de diagnóstico del agente causal, el cultivo, aislamiento e identificación de posibles microorganismos causales o asociados a patologías, son útiles y en muchos casos necesarios e imprescindibles para lograr la confirmación diagnóstica y la definición de la conducta a seguir, bien sea preventiva o curativa.

Son tales los métodos mediante los cuales se logró el diagnóstico y la solución de diversas situaciones, en los cuales las medidas a aplicar dependían de la identificación y caracterización del agente etiológico, entre los que se pueden relacionar entre otros:

Mortalidad de tilápias por *Aeromonas hydrophila*.

Mortalidad de tilapias por *Vibrio sp.*

Mortalidad de cocodrilos por *S. typhimurium*.

Mortalidad en Centros de Reproducción de Entomófagos.

Mortalidad de carneros en Santiago de Cuba.

Mortalidad de potros en la Provincia de la Habana.

En todos ellos se logró el diagnóstico confirmativo que conllevó a una adecuada toma de medidas para el control de los procesos infecciosos.

4. Potabilización de agua.

4.1 Problema: Diseño, obtención y evaluación de un equipo potabilizador de agua de uso individual para las tropas en condiciones especiales de supervivencia y aislamiento.

Cerca del 90 % de las muertes relacionadas con diarreas se han asociado al consumo de aguas no seguras o con tratamientos inadecuados (17). En tal sentido el consumo de agua segura por las tropas en misiones es un elemento sustancial en la preservación de la salud y con ello de la capacidad combativa de las mismas.

En este problema se persiguió como objetivo, la reducción de los riesgos de contaminación por el agua de bebida a que están sometidos los hombres en situaciones extremas, lo que imponía la necesidad de lograr una solución específica para estas condiciones: portátil, enmascarable y de amplio espectro de acción, que permitiera el consumo de agua de manera inmediata y en volúmenes satisfactorios.

El trabajo colaborativo realizado por instituciones civiles y del MINFAR resultó en el diseño y la producción de un equipo no mayor de 15 cm de largo por 1.5 cm de diámetro, constituido por dos fritas de vidrio y un lecho de resinas, una aniónica cargada con yodo y la otra catiónica cargada con sodio y finalmente carbón activado.

En el trabajo se definieron los componentes y proporciones de los mismos, el régimen de uso en cuanto a flujo y volumen con relación a la eficacia, la cual fue medida para bacterias Gram negativas y Gram positivas, esporuladas y no esporuladas, así como frente a quistes de parásitos como *Ameba histolítica* y *Giardia lamblia*. Se determinaron también las concentraciones de yodo en el agua de salida del equipo y antes de realizar las pruebas de terreno, se evaluó con diferentes tipos de aguas naturalmente contaminadas, ríos y lagunas, entre otras. Los resultados mostraron que la efectividad era dependiente del tipo de microorganismo, la carga de contaminación, la presencia de materia orgánica y el flujo del agua, no obstante para todas las condiciones evaluadas se logró una disminución del número de viables superior al 99 % e incluso para algunas de las condiciones experimentales hasta del 99.99 %.

Luego de la evaluación integral realizada atendiendo a los resultados obtenidos y las misiones a que iba dirigido, se realizaron producciones de estos potabilizadores de uso individual, los cuales fueron utilizados por las tropas. El trabajo recibió Premio Nacional y otros reconocimientos del MINFAR (Anexos D1 al D4).

5 Quimioterapia.

5.1 Problema: Control de la Disentería Porcina.

La Disentería Porcina es una enteritis contagiosa, caracterizada por diarreas mucosanguinolentas e inflamación grave del intestino grueso y afecta principalmente a los cerdos destetados y en ceba. El agente etiológico fue descrito por microscopía electrónica en 1971 y aislado un año después, es anaerobio estricto y actualmente nombrado *Brachyspira hyodysenteriae*, antes *Serpulina hyodysenteriae* y *Treponema hyodysenteriae*. Los cerdos portadores son el reservorio primario, por lo que la detección de animales y piaras afectadas resulta el primer escalón para la lucha y control de esta enfermedad, seguido por la interrupción de la cadena epizoótica (18).

En este problema el objetivo planteado fue el control de esta enfermedad, que presentaba un escenario en el cual se conocía su distribución, pero que ni su agente etiológico, ni la etiopatogenia, ni la respuesta inmune protectogénica estaban caracterizadas. Tampoco se contaba con los medios de diagnóstico necesarios para su estudio. No obstante habíamos reportado estudios que profundizaban sobre la morfolopatología de la enfermedad, describiéndose la presentación de reacciones inflamatorias de los tipos catarral, hemorrágica, necrótica y purulenta; así como el valor de la biopsia superficial rectal para su diagnóstico (19 y 20).

Así en la solución de este problema era necesaria, en primera instancia, la caracterización epizootiológica de esta enfermedad, así como de su agente etiológico, para a partir de ello diseñar y evaluar una estrategia de control. Los resultados obtenidos se resumen en los Anexos A23 al A31.

Se reportó el aislamiento del agente causal por primera vez en Cuba, se determinó su capacidad de adherencia "in vitro" a enterocitos por microscopía óptica y electrónica. Se determinó la sensibilidad a diferentes agentes antibacterianos (concentración mínima inhibitoria, CMI) resultando el metronidazol, un derivado imidazólico, el de menor CMI (0.6 a 20 µg/mL).

Para el diagnóstico de casos clínicos y fundamentalmente de cerdos portadores se obtuvieron anticuerpos monoclonales (AcMc), uno de los cuales (C84T) resultó estable, IgG1 y específico para la especie, él que luego de conjugado a isotiocianato de fluoresceína para inmunofluorescencia directa (IFD) se empleó en el diagnóstico de cerdos portadores en 10 centros porcinos, el estudio comparativo con otros métodos de diagnóstico reportó una tasa de examinados positivos para IFD del 41.4 %, por Tinción de Ziehl del 9.3 % y por ELISA (serología) del 16.8 %. La sensibilidad relativa de la IFD fue del 94.3 % y tanto

el ELISA como la IFD detectaron el 100 % de los centros con cerdos portadores.

La aplicación de la IFD, empleando el AcMc obtenido, en el estudio de cerdos en diferentes categorías reportó que las categorías de mayor por ciento de casos positivos fueron las cerdas adultas (44.6%) y los cerdos lactantes (40.7%), estos últimos incluso desde los tres días de nacidos, seguidas por verracos (37.5%) y precebas (22.6%), lo que habla a favor de la transmisión vertical madre-hijo; aunque las categorías más afectadas clínicamente son las precebas y las cebras (principalmente en las primeras 5 semanas de ceba).

Los resultados antes mencionados permitieron la estructuración de una estrategia de lucha y control de esta enfermedad, la que inició por la determinación de la CMI de cepas circulantes en centros altamente afectados, donde se aplicaría la estrategia, resultando nuevamente un derivado imidazólico (dimetridazol) el de menor CMI, seguidamente se evaluó en 2446 cerdos (922 controles) la aplicación de 520 g de dimetridazol por tonelada de pienso durante una semana. Enfermaron el 0.33 % en el grupo tratado y el 40.9 % en los controles; en cuanto a las muertes de produjeron solo el 0.066 % en los tratados y el 10 % en los controles.

La aplicación de este tratamiento a toda la masa porcina (excepto las crías menores de 14 días) de dos centros, reveló la duración por lo menos de 120 días del efecto sobre la morbilidad y la mortalidad. Finalmente, se realizó su aplicación masiva en cinco centros, en tres de los cuales además se intervino con medidas sanitarias, corroborándose los resultados anteriores, pero además, que solo disminuían los por cientos de cerdos portadores donde conjuntamente con el tratamiento con dimetridazol, se reforzaron las medidas sanitarias.

Los trabajos sobre la disentería porcina permitieron la inscripción del anticuerpo monoclonal obtenido en el catálogo nacional de anticuerpos monoclonales, el

registro sanitario del sistema de diagnóstico por IFD y su extensión a la red de diagnóstico nacional; así como la aplicación de esta estrategia de lucha y control en la Unión de Empresas Porcinas. Recibió Premio de la Academia de Ciencias de Cuba y Premio Anual a la Publicación Científica del Ministerio de Educación Superior.

6. Actividad docente.

La transmisión de la información y experiencias del trabajo en la lucha y control de enfermedades infecciosas es también una de las vías más potentes para lograr la disminución de los factores de riesgo, la frecuencia de ocurrencia y en general el impacto de las mismas.

Esta actividad docente se vincula a coordinar e impartir conferencias en Estudios, Cursos, Talleres y Eventos Científicos y la asesoría de trabajos de tesis de Diplomas, Maestrías y Doctorados. (I1 e I2); así como en la publicación de artículos (A32).

Entre ellos se recorren los campos del diagnóstico microbiológico y sus implicaciones en el diagnóstico clínico y el análisis epizootiológico, en el tratamiento de estas enfermedades y su control, la elaboración de vacunas y la vacunación, en tecnologías biofarmacéuticas y bioseguridad, entre otros importantes temas.

Así mismo, en la esfera docente pedagógica, el texto “Estoy Graduado. Y Ahora” publicado por la Editorial Félix Varela del Ministerio de Educación Superior (Anexo 33), recoge la experiencia de estos años de trabajo y persigue el objetivo de orientar a los jóvenes graduados en su dedicación a la vida profesional, brindándole, desde un enfoque ético, las herramientas fundamentales para su buen desarrollo como trabajador de las ciencias en general y en particular de las ciencias de la salud, biológicas, farmacéuticas y

otras afines. Intentando contribuir al incremento de la eficiencia y eficacia en el desempeño de las ciencias antes citadas en general y en particular y formando parte de ellas de la infectología.

7. Consideraciones generales

En el ciclo de un proceso infeccioso: fuente, transmisión y enfermedad, tanto referido a la salud animal como a la salud humana, se presentan múltiples puntos sensibles que pueden ser utilizados en el control de las enfermedades infecciosas.

Cortar por uno o varios eslabones de la cadena de transmisión depende, no solo de las características intrínsecas del sistema, sino también del conocimiento que de él se tenga y los medios y metodologías disponibles. Así, la selección de uno o varios de ellos requiere de un análisis integral para cada una de las situaciones específicas, así como del tipo de acciones y de las metodologías de aplicación para alcanzar el objetivo previsto, ya sea disminución del riesgo o erradicación de la enfermedad, que también, para cada caso, es necesario definir.

Conjuntamente con lo antes señalado, para el logro de los objetivos en el control de enfermedades infecciosas es preciso tener en cuenta que, si bien es cierto el valor de las acciones específicas, como la vigilancia epidemiológica, el diagnóstico presuntivo y confirmativo, el control de focos y vectores, la desinfección y el tratamiento de agua y la higiene de los alimentos, la quimioterapia y los tratamientos sintomáticos y la inmunización, también lo es y no con menor importancia, la información y la formación de aquellos que están relacionados con la aplicación de dichas acciones, que en términos generales puede incluir a toda la población.

Bibliografía citada:

1. Mulholland EK, Adegbola RA. Bacterial infections. A major cause of death among children in Africa. *N Engl J Med* 2005 (352): 75-7.
2. MINSAP. Cuba. Anuario 2004. <http://bvs.sld.cu/cgi-bin/wxis/anuario>
3. King SJ, Whatmore AM, Dowson CG . NanA, a neuraminidase from *Streptococcus pneumoniae*, shows high levels of sequence diversity, at least in part through recombination with *Streptococcus oralis*. *J Bacteriol.* 2005. 187 (15): 5376-86.
4. Bogaert D, Veenhoven RH, Sluifjter M, Wannet WJ, et al. Molecular epidemiology of pneumococcal colonization in response to pneumococcal conjugate vaccination in children with recurrent acute otitis media. *J Clin Microbiol.* 2005. 43: 74-83.
5. Collinge, J. Molecular neurology of prion disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005; 76(7): 906-19.
6. Aziz, MA y Wright,A. The World Health Organization/International Union Against Tuberculosis and Lung Disease Global Project on Surveillance for Anti-Tuberculosis Drug Resistance: a model for other infectious diseases. *Clin Infect Dis.* 2005; 41 Suppl 4:S258-62.
7. Heron J, Golding J; ALSPAC Study Team. Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: a prospective cohort study in the United Kingdom does not support a causal association. *Pediatrics.* 2004. 114(3): 577-583.
8. Andrews N, Miller E, Grant A, Stowe J, Osborne V, Taylor B. Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: a retrospective cohort study in the United Kingdom does not support a causal association. *Pediatrics.* 2004. 114(3): 584-591
9. Nagy B, Fekete PZ. Enterotoxigenic *Escherichia coli* (ETEC) in farm animals. *Vet Res.* 1999. 30(2-3): 259-84

10. Talavera A. Determinación de los antígenos K88 y K99 de las cepas de *E. coli* aisladas de cerdos sanos y diarreicos. *Rev. Salud Anim.* 1982. 4(3):17-23.
11. Talavera A. Enteropatogenicidad de cepas de *E. coli* aisladas de cerdos y su relación con el antígeno somático y comportamiento bioquímico. *Rev. Slud Anim.* 1983. 5:267-274.
12. Pedroso M y Talavera A. Inmunofluorescencia directa para el diagnóstico de *E. coli* K88 y K99 en cerdos diarreicos. *Rev. Salud Anim.* 1983. 5:503-508.
13. Fossler CP, Wells SJ, Kaneene JB, Ruegg PL, Warnick LD, Bender JB, Godden SM, Halbert LW, Campbell AM, Zwald AM. Prevalence of *Salmonella* spp on conventional and organic dairy farms. *J Am Vet Med Assoc.* 2004. 225(4): 567-73.
14. Lobo E, Talavera A, González A, Rejo T, Martínez A y Bulnes C. Evaluación en condiciones controladas de una vacuna de *Mycoplasma gallisepticum*. *Rev. Salud Animal.* 1995. 17 (3): 295-299.
15. Yvonne A. O'Shea, F. Jerry Reen, Anne Marie Quirke, and E. Fidelma Boyd* Evolutionary Genetic Analysis of the Emergence of Epidemic *Vibrio cholerae* Isolates on the Basis of Comparative Nucleotide Sequence Analysis and Multilocus Virulence Gene Profiles *Journal of Clinical Microbiology*, 2004. 42 (10): 4657-71.
16. Organización Mundial de la Salud. Epidemias mundiales e impacto del cólera. 2005. <http://www.who.int/topics/cholera/impact/es/>
17. Hughes JM, Koplan JP. Saving lives through global safe water. *Emerg Infect Dis* [serial on the Internet]. 2005 Oct [date cited]. Available from <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol11no10/05-1099.htm>
18. Corona-Barrera E, Smith D, La T, Hampson DJ and Thomson JR. Immunomagnetic separation of the intestinal spirochaetes *Brachyspira pilosicoli* and *Brachyspira hyodysenteriae* from porcine faeces. *J Med Microbiol.* 2004. 53: 301-307.

19. Díaz Lombillo R y Talavera A. Disentería porcina.I. Hallazgos morfológicos en condiciones naturales. Rev. Salud Anim. 1984. 6:205-226.
20. Díaz Lombillo R y Talavera A, Lemus RL y Menéndez D. Disentería porcina.II. Descripción y aplicación de un método para el diagnóstico precoz en casos de campo. Rev. Salud Anim. 1984. 6:407-414.

Anexo A

Selección de Publicaciones que integran el trabajo.

1. Estudio de la composición O-antigénica de las cepas de *E. coli* aisladas de terneros recién nacidos. Rev. Salud Anim. (1979) 1(1):9-20.
2. Determinación de los O-grupos de las cepas de *E. coli* aisladas de terneros de diferentes edades. Rev. Salud Anim. (1979)1(3):13-18.
3. Determinación del antígeno K99 en cepas de *E. coli* aisladas de terneros sanos y diarreicos. Rev. Salud Anim. (1983) 5: 37-42.
4. *E.coli* K99 en terneros neonatos diarreicos. Resultados bacteriológicos durante 1981 en la provincia de La Habana. Rev. Salud Anim. (1983) 5:833-836.
5. Evaluación de un anticuerpo marcado contra cepas K88 yK99 de *E. coli* para inmunofluorescencia directa. Rev. Salud Anim. (1983) 5:43-50.
6. Influencia de la composición de los medios de cultivo sobre los antígenos K88 y K99 de *E. coli*. Rev. Salud Anim. (1984) 6:361-372.
7. Vacuna contra la diarrea de *E. coli* K99 en terneros. Confrontación experimental. Rev. Cubana de Cienc. Vet. (1984)15(2):111-116.
8. Evaluación de una vacuna contra la diarrea por *E. coli* K99 en condiciones controladas de producción. Rev. Salud Anim. (1987)9:61-70.
9. Agglutininas calostrales contra *E. coli* K99 en vacas en el segundo parto después de la vacunación. Rev. Salud Anim. (1991) 13(2): 121-123.
10. Evaluación experimental y de campo de una nueva vacuna inactivada bivalente contra la salmonelosis del ternero. Asociación Latinoamericana de Producción Animal. Memorias. (1986)21:153-157.
11. Intraodenaal inoculation of adult rabbits for evaluating the immunogenicity of genetically attenuated *Vibrio cholerae* strains. Laboratory Animal Science (1998)48(5):538-541.
12. Estandarización del ensayo Vibriocida modificado para la determinación de anticuerpos contra *Vibrio cholerae*. Revista Cubana de Medicina Tropical (1999) 51 (3): 56-59.
13. Cinética de crecimiento y expresión de Pilina Corregulada con la Toxina (TCP) de cultivos en fermentación de la cepa 638 de *Vibrio cholerae*. VacciMonitor (1999) Año 8 (7): 2-4.
14. Viabilidad in vitro y colonización en ratones neonatos de una formulación vacunal de la cepa 638 de *Vibrio cholerae*. Revista CENIC Ciencias Biológicas (2000) 31(2): 110-1122.
15. Passive protection of serum from volunteers inoculated with attenuated strain 638 of *Vibrio cholerae* O1 in animal models. Vaccine (2000) 19:376-384.
16. Antigenicidad e inmunogenicidad de una cepa de *Vibrio cholerae* inactivada. Biotecnología Aplicada (2003) 20: 9-13.
17. The Vaccine Candidate *Vibrio cholerae* 638 Is protective against Cholera in Healthy Volunteers. Infect. Immun. (2005) 73 (5): 3018-3024..

18. Process development for a Cuban cholera vaccine based on the attenuated strain *Vibrio cholerae* 638. *Vaccine* (2006) 24; 3746-3749.
19. Formulation in tablets of a cholera whole cells inactivated vaccine candidate. *Vaccine* (2006) 24: 3381-3387.
20. Puesta en evidencia de rotavirus en heces fecales de terneros diarreicos por microscopía electrónica. *Rev. Salud Anim.* (1979)1(3):19-23.
21. Caracterización de una línea de riñón de ternero. I. Sensibilidad frente a toxina de *C. hemolyticum*. *Rev. Salud Anim.* (1983) 5:51-58.
22. Caracterización de una línea de riñón de ternero. III. Sensibilidad frente a la toxina termolábil de *E. coli*. *Rev. Salud Anim.* (1984) 6:655-658.
23. *Treponema hyodysenteriae*. Primer aislamiento en Cuba. *Rev. Salud Anim.* (1985)7:229-231.
24. Adherencia “in vitro” de *Treponema hyodysenteriae* a enterocitos de cobayos. Observaciones por microscopía óptica y electrónica. *Rev. Salud Anim.* (1989)10:185-189.
25. Sensibilidad de cepas de *Treponema hyodysenteriae* a diferentes agentes antimicrobianos. *Rev. Cubana Cienc. Vet.* (1989) 20 (4):219-222.
26. Diagnóstico serológico de disentería porcina. I Obtención de antígeno de *Treponema hyodysenteriae*. *Rev. Salud Anim.* (1989) 2:5-11.
27. Obtención de anticuerpos monoclonales contra *Treponema hyodysenteriae*. *Rev. Salud Anim.*(1990) 13:1-4.
28. Disentería porcina. I. Uso del anticuerpo monoclonal (C84T) conjugado en el diagnóstico de rebaños. *Rev. Salud Anim.* (1991) 13:17-20.
29. Disentería porcina. II. Frecuencia de cerdos portadores de *Treponema hyodysenteriae*. *Rev. Salud Anim.* (1991) 13:21-24.
30. Disentería porcina. III. Comportamiento de las diferentes categorías y tipos de unidades. *Rev. Salud Anim.* (1991) 13(3): 208-211.
31. Disentería porcina. IV. Tratamiento y control. *Rev. Salud Anim.* (1991) 13(3).
32. Methodology for process characterisation in R&D to facilitate technology transfer in bio pharmaceuticals. *Int. J. Biotechnology* (2003) 5 (1): 10 – 13.
33. Estoy Graduado. Y Ahora ¿? Editorial Félix Varela. La Habana, Cuba. 2002.

Anexo B

Patentes relacionadas con el trabajo.

1. Vacuna contra la diarrea enterotóxica por *E. coli* en terneros. Su procedimiento de obtención y medio de cultivo. Certificado No. 2L549 (1985) La Habana, Cuba. Primer autor.
2. Vacuna contra la diarrea por *E. coli* en cerdos. Certificado No. 2I550 (1985) La Habana, Cuba. Primer autor.
3. Vacuna contra la salmonelosis por *S. dublin* y *S. typhimurium* en terneros. Certificado No. 2L555 (1985) La Habana, Cuba. Primer autor.
4. Vacuna de *Vibrio cholerae* inactivada en tabletas. Solicitud No. OCPI: 2003-0061. Primer autor.

Anexo C

Reconocimientos del sector de la Ciencias.

1. Premio Álvaro Reinoso (1985) de la Academia de Ciencias de Cuba. Primer autor.
2. Resultado Destacado de la Academia de Ciencias de Cuba (1991). Primer autor.
3. Resultado Destacado de la Academia de Ciencias de Cuba (2003). Colectivo de autores.

Anexo D

Reconocimientos del sector de las Fuerzas Armadas.

1. Diploma de reconocimiento. Dirección de Defensa Química de las FAR (1986).
2. Carta de reconocimiento. Sección Científica Militar del EMG de las FAR (1987).
3. Premio Anual a Trabajo Científico de las Fuerzas Armadas Revolucionarias (1987). Primer autor.
4. Carta de reconocimiento. Jefe del EMG de las FAR (1991).

Anexo E

Reconocimientos del sector de la Educación Superior.

1. Premio Anual al Mérito Científico Técnico al trabajo más productivo a la economía del país. (1984) Instituto Superior de Ciencias Agropecuarias de La Habana. Ministerio de Educación Superior. (Primer autor).
2. Premio Anual al Mérito Científico Técnico (1985) Ministerio de Educación Superior. (Primer autor).
3. Carta de reconocimiento. (1985) Ministerio de Educación Superior. (Primer autor).
4. Memoria Científica Mas Destacada (1986) Instituto Superior de Ciencias Agropecuarias de La Habana. (Primer autor).

Anexo F

Reconocimientos del sector Agropecuario.

1. Sindicato Nacional de Trabajadores Agropecuarios y Forestales. Mejor trabajo por contribución y relevancia económica (1985).
2. Sindicato Nacional de Trabajadores Agropecuarios y Forestales. Extensión y Sindicato Nacional de Trabajadores Agropecuarios y Forestales. Superación pre y posgraduada (1988).
3. Consejo científico Veterinario (1989).
4. Organización de Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (1990).

Resumen de *Curriculum vitae*

Nombre y apellidos: Arturo Talavera Coronel.

Nacionalidad: Cubano.

Fecha de nacimiento: 4 / 4 / 1950.

Lugar de nacimiento: Ciudad de la Habana, Cuba.

Institución donde trabaja.

Desde Agosto / 1993-actual
8 / 93 - 8 / 95 Tecnólogo de la Planta de Producción
9 / 95-actual Investigador Titular y Jefe del
Departamento Técnico de Proyectos de la
Vicepresidencia de Investigaciones del Instituto
Finlay.

**Instituto Finlay.
*Ciudad de La Habana, Cuba.***

Grado y categoría científica.

Doctor en Ciencias Biológicas (CENSA, 1981)

Investigador Titular (CENSA, 1986).

Estudios universitarios.

1969 - 1974

**Licenciatura en Ciencias Biológicas.
*Universidad de la Habana.***

Estudios de postgrado.

Bioestadística y Diseño Experimental. (Instituto de Ciencia Animal)

Inmunología General. (Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria)

Microbiología Especial. (Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria)

Idioma Extranjero. Ruso (Centro Nacional de Investigaciones Científicas)

Inglés (Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria e Instituto Finlay)

Filosofía. (Centro Nacional de Investigaciones Científicas y Academia de Ciencias de Cuba)

Metodología de la Investigación Científica. (Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria)

Entrenamientos en Bacteriología:

Academia Timiriasev de Moscú.

Academia Agrícola de Varsovia.

Instituto de Bacteriología de Jena.

Especialidad I y Especialidad II Bacteriología (Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria).

Doctorado en Ciencias Biológicas. (Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria).

Buenas Prácticas de Manufactura (Instituto Finlay / WHO. 1993)

Dirección Integrada de Proyectos. (CNIC-MINBAS. 1997)

Transferencia Tecnológica. (Instituto Finlay. 1997)

ISO 900 en la I&D. (Facultad de Ingeniería Industrial. Instituto Superior Politécnico J. A. Echeverría. 1997)

Buenas Prácticas de Laboratorio. Curso internacional (CENIC, 1998)

Gerencia de Proyectos. Polo Científico. (CENIC, 2000).

Experiencia profesional.

Centros de trabajo anteriores.

Centro Nacional de Investigaciones Científicas. 1974-1976.

Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria. 1976-1993.

Temas de trabajo.

- Desarrollo de sistemas de prevención de enfermedades.
Medios diagnósticos, bacteriológicos y serológicos (obtención de sueros y anticuerpos monoclonales, desarrollo de sistemas inmunoenzimáticos y fluorescentes).
Estudios epidemiológicos, investigación-desarrollo de vacunas y vacunación.
Desinfectantes, radio sensibilidad, biocargas contaminantes y radio esterilización de suplementos médicos, validación, potabilización de agua, así como servicios científico-técnicos en el diagnóstico y control de enfermedades.
Diseño y caracterización de procesos y su documentación.
- Producción de cultivos. Seguridad Biológica
- Procesos Asépticos. Buenas Prácticas de Manufactura.
- Capacitación del personal, tutorías de tesis, conferencias y cursos de postgrado. Tutor, oponente y tribunal de tesis de doctorado, maestría y diploma.
- Dirección Integrada de Proyectos. Gerencia de proyectos, Patentes, Seguridad Integral, Docencia y Logística.

Otras actividades profesionales.

Miembro de diferentes Consejos Científicos. Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria, Facultad de Medicina Veterinaria, Consejo Científico-Técnico Asesor de la Dirección de Defensa Química del MINFAR y Consejo Científico del Instituto Finlay y de su Vicepresidencia de Investigaciones.

Consejos de Redacción y arbitro de Revistas Científicas (Rev. Cubana de Ccias. Vet., Revista CNIC, Rev. de Salud Animal y Editor de la sección de tecnología de Vaccimonitor y Editor Invitado en Internacional Journal of Biotechnology y en Internacional Journal of Product Development, Reino Unido).

Jefe de Departamento y de Grupos Multidisciplinarios de Investigación de Temas y de un Problema nacional.

Investigador Jefe de Contrato con la O. I. E. A.

Tribunal de Categorización de Investigadores y Tecnólogos.

Tribunal de Forum de Ciencia y Técnica a nivel de base, provincia y nación.

Premios y reconocimientos.

Premio Álvaro Reinoso (1985) de la Academia de Ciencias de Cuba. (Primer autor).

Premio Anual al Mérito Científico Técnico (1985) Ministerio de Educación Superior. (Primer autor).

Memoria Científica Mas Destacada (1986) Instituto Superior de Ciencias Agropecuarias de La Habana. (Primer autor).

Premio Anual a Trabajo Científico de las Fuerzas Armadas Revolucionarias (1987). (Primer autor).

Resultado Destacado de la Academia de Ciencias de Cuba (1991). (Primer autor).

Premio Anual a la Publicación Científica (1992) Ministerio de Educación Superior. (Primer autor).

Resultado Destacado de la Academia de Ciencias de Cuba (2 000). (Colectivo de autores).

Resultado Destacado de la Academia de Ciencias de Cuba (2 003). (Colectivo de autores).

Docencia impartida.

Cursos y estudios de postgrado en el Centro Nacional de Sanidad Agropecuaria, Instituto de Medicina Veterinaria, Instituto Finlay, Conferencias en cursos de maestría en la

Facultad de Ciencias Biológicas y oponentes, asesorías y tutorías de tesis de diploma, maestría y doctorados. Se resume en el Anexo I.

Eventos científicos.

Eventos nacionales.

Seminarios Científicos del CENSA (1975,1979,1981,1984 y 1988).

Congreso Nacional de Ciencias Veterinarias (1976 y1986).

Simposio Nacional de Patología del Ternero (1979).

Jornada Científica de la Universidad de las Villas (1984 y1986).

Taller Nacional de Validación (1994).

Escalado (1995).

Seminario Científico del CNIC (1974, 1976 y 1995, 2000).

Jornadas Científicas de Defensa Química (I y II).

Taller de Dosimetría de Altas Dosis (1985 y 1988).

Congreso de Ciencias Farmacéuticas (1996, 1998, 2002, 2004 y 2006).

Congreso Nacional de Higiene Epidemiología e Infectología (1996).

I Congreso Nacional de Inmunología. (1998).

II Taller de colecciones de cultivos microbianos. Mayo 1999. IPK.

I Taller de Vacunas Veterinarias. CENSA, Octubre de 1999. Conferencia.

II Taller sobre el control de la calidad de productos de uso veterinario. IMV, Noviembre. 1999.

Biotecnología. 1999, 2001 y 2003.

XI, XII y XIII Forum de Ciencia y Técnica (1998, 2000 y 2001).

Eventos internacionales.

Congreso Panamericano de Medicina Veterinaria (1977,1988 y 1990).

Congreso Mundial de Medicina Veterinaria (1979 y1983).

X Reunión de ALPA (1986).

Congreso Iberoamericano sobre Biotecnología (1989, 1992 y 1995).

Simposio Internacional de A.M.V.M.I. (1992).

Congreso Latinoamericano de Infectología (1997).

IBERGECYT Iberoamericano de Gestión Tecnológica (1998).

Vº Congreso Latinoamericano de Inmunología. (Dic. 1999).

Cuba - United Kingdom Biotechnology Seminar. (Abril 1999).

35th U.S. – Japan Cholera and Other Bacterial Enteric Infections Joint Panel Meeting. Baltimore, Dec., 1999.

Meeting of European Mucosal Immunity Group. Goetmburgo, Sweden, (Oct. 2000).

XXIV Congreso Nacional de Química Clínica. Expolab XXIV. México. (Marzo 2001).

XIV Congreso Latino Americano de Microbiología. (2002).

Congreso de la Asociación Latino Americana de Inmunología. (2002).

Vaccine for Enteric Diseses. Jamaica. (2004).

Patentes y registros.

Patentes.

- 1- Vacuna contra la diarrea enterotóxica por *E. coli* en terneros. Su procedimiento de obtención y medio de cultivo. Certificado No. 2L549 (1985) La Habana, Cuba. (Primer autor).
- 2- Vacuna contra la diarrea por *E. coli* en cerdos. Certificado No. 21550 (1985) La Habana, Cuba. (Primer autor).
- 3- Vacuna contra la salmonelosis por *S. dublin* y *S. typhimurium* en terneros. Certificado No. 2L555 (1985) La Habana, Cuba. (Primer autor).
- 4- Vacuna de *Vibrio cholerae* inactivada en tabletas. Solicitud No. OCPI: 2003-0061. (Primer autor).
- 5- Péptidos que mimetizan las regiones antigénicas del virus de la Hepatitis A. Solicitud No. OCPI: 2004-0270. (Colectivo de autores).

Registros medico – sanitarios.

Registros médico veterinarios de los productos.

- Vacunas contra la salmonelosis por *S. dublin* y *S. typhimurium* en terneros.
- Vacunas contra la salmonelosis por *S. choleraesuis* y *S. typhimurium* en cerdos.
- Vacunas contra la diarrea por *E. coli* en cerdos.
- Antiseros aglutinantes anti *E. coli* K99, K88, F41 y 987p.
- Anticuerpo monoclonal conjugado fluorescente a *Treponema hyodisenteriae*.

Registros maestros.

Antiseros aglutinantes anti *E. coli* K99, K88, F41 y 987p

Anticuerpo monoclonal conjugado fluorescente a *Treponema hyodisenteriae*.

Publicaciones.

Libros.

Temas sobre el Ternero. Colectivo de Autores. Editorial ICA. 1978.

Estoy Graduado. Y Ahora ¿? Autores: Ela M. Pérez y Arturo Talavera. Editorial Félix Varela. MES. La Habana, Cuba. 2002.

Revistas científicas.

1. Efecto de la enterotoxina T.L. de *E. coli* en el intestino aislado de ternero. Rev. CENIC (1978) 9(2):263-268. Marrero E y Talavera A.
2. *E.coli*: Determinación de la LD50 de cepas aisladas de terneros aislados de terneros sanos y diarreicos. Rev. Salud Anim. (1979) 1(2):25-30. Talavera A.

3. Estudio de la composición O-antigénica de las cepas de *E. coli* aisladas de terneros recién nacidos. Rev. Salud Anim. (1979) 1(1):9-20. Talavera A.
4. Puesta en evidencia de rotavirus en heces fecales de terneros diarreicos por microscopía electrónica. Rev. Salud Anim. (1979)1(3):19-23. Pérez EM, Talavera A y Ancheta O.
5. Determinación de los O-grupos de las cepas de *E. coli* aisladas de terneros de diferentes edades. Rev. Salud Anim. (1979)1(3):13-18. Talavera A.
6. Estudio de la estructura O-antigénica de cepas de *E. coli* aisladas de heces fecales de terneros diarreicos de diferentes vaquerías. Rev. Cubana Cienc. VET. (1979) 10:33-36. Talavera A.
7. O-grupos de *E. coli* en una unidad de producción. Rev. CENIC (1979)10(1):1-5. Talavera A.
8. *Escherichia coli*: Inoculación intraperitoneal en ratones blancos y la enteropatogenicidad de cepas de aisladas de terneros. Rev. Cubana Cienc. Vet. (1980)11(2): 133-135.Talavera A.
9. O-gropos de cepas de *E.coli* aisladas de cerdos sanos y diarreicos. Rev. Salud Anim. (1980). Talavera A.
10. Determinación de los antígenos K88 y K99 de las cepas de *E.coli* aisladas de cerdos sanos y diarreicos. Rev. Salud Anim. (1982) 4(3):17-23. Talavera A.
11. Microtécnicas para la identificación de *Salmonella sp.* Rev. Salud Anim. (1982) 4(2):43-51. Martínez S, García JC y Talavera A.
12. Determinación del antígeno K99 en cepas de *E. coli* aisladas de terneros sanos y diarreicos. Rev. Salud Anim. (1983) 5 :37-42. Talavera A.
13. *E.coli* K99 en terneros neonatos diarreicos. Resultados bacteriológicos durante 1981 en la provincia de La Habana. Rev. Salud Anim. (1983) 5:833-836. Talavera A.
14. Utilidad del muestreo por exudado rectal para el diagnóstico de *E. coli* enteropatógenas en terneros. Rev. Salud Anim. (1983) 5:27-35. Talavera A.
15. Enteropatogenicidad de cepas de *E. coli* aisladas de cerdos y su relación con el antígeno somático y comportamiento bioquímico. Rev. Slud Anim. (1983)5:267-274. Talavera A.
16. Evaluación de un anticuerpo marcado contra cepas K88 y K99 de *E. coli* para inmunofluorescencia directa. Rev. Salud Anim. (1983) 5:43-50. Talavera A.
17. Caracterización de una línea de riñón de ternero. I. Sensibilidad frente a toxina de *C. hemolyticum*. Rev. Salud Anim. (1983) 5:51-58. Pérez EM, González M y Talavera A.
18. Enteritis en terneros inoculados con *E. coli* .I. Aspectos clínicos y morfopatológicos. Rev. Salud Anim. (1983)5:463-474. Torres O, Talavera A y Aragón N.
19. Inmunofluorescencia directa para el diagnóstico de *E. coli* K88 y K99 en cerdos diarreicos. Rev. Salud Anim. (1983) 5:503-508. Pedroso M y Talavera A.
20. Clínica y morfopatología de terneros inoculados con *E. coli* K99 hijos de vacas vacunadas. Rev. Salud Anim. (1983) 5:555-565. Joa R, González A y Talavera A.
21. Disentería porcina.I. Hallazgos morfopatológicos en condiciones naturales. Rev. Salud Anim. (1984) 6:205-226. Díaz Lombillo R y Talavera A.

22. Disentería porcina.II. Descripción y aplicación de un método para el diagnóstico precoz en casos de campo. Rev. Salud Anim. (1984) 6:407-414. Díaz Lombillo R y Talavera A, Alvarez Lemus R y Menéndez D.
23. Caracterización de una línea de riñón de ternero. III. Sensibilidad frente a la toxina termolábil de *E. coli*. Rev. Salud Anim. (1984) 6:655-658. Pérez EM y Talavera A.
24. Influencia de la composición de los medios de cultivo sobre los antígenos K88 y K99 de *E. coli*. Rev. Salud Anim. (1984) 6:361-372. Fuentes D, Talavera A y Martínez S.
25. Vacuna contra la diarrea de *E. coli* K99 en terneros. Confrontación experimental. Rev. Cubana de Cienc. Vet. (1984)15(2):111-116. Talavera A, Fuentes E, García JC, Martínez M, González R y Joa R.
26. Vacuna contra la Salmonelosis del ternero: Confrontación experimental. Rev. Salud Anim. (1985) 7:393-398. Talavera A y Joa R.
27. Caracterización de una línea de riñón de ternero. V. Efecto del suero de ternero en su multiplicación. Rev. Salud Anim. (1985) 7:125-130. Pérez EM, Barrera M y Talavera A.
28. Confrontación experimental en cerdos de vacunas de *E. coli* K88 y K99. Rev. Cub. Cien. Vet. (1985) 16(1):27-34. Talavera A, Sardiñas J y Bulnes C.
29. *Treponema hyodysenteriae*. Primer aislamiento en Cuba. Rev. Salud Anim. (1985)7:229-231. Talavera A.
30. Evaluación experimental y de campo de una nueva vacuna inactivada bivalente contra la salmonelosis del ternero. Asociación Latinoamericana de Producción Animal. Memorias. (1986)21:153-157. Talavera A, Joa R, González R y Gil E.
31. Evaluación de una vacuna contra la diarrea por *E. coli* K99 en condiciones controladas de producción. Rev. Salud Anim. (1987)9:61-70. Rodríguez N, González R, Talavera A y Martínez M.
32. Adherencia "in vitro" de *Treponema hyodysenteriae* a enterocitos de cobayos. Observaciones por microscopía óptica y electrónica. Rev. Salud Anim. (1989)10:185-189. Talavera A, Pérez EM y Binek M.
33. Sensibilidad de cepas de *Treponema hyodysenteriae* a diferentes agentes antimicrobianos. Rev. Cubana Cienc. Vet. (1989) 20 (4):219-222. Talavera A.
34. Diagnóstico serológico de disentería porcina.I Obtención de antígeno de *Treponema hyodysenteriae*. Rev. Salud Anim. (1989) 2:5-11. Talavera A.
35. Diagnóstico serológico de disentería porcina.II. Pruebas microaglutinación en placas e inmunoenzimática (ELISA). Rev. Salud Anim. (1989) 2:93-100. Talavera A.
36. Obtención de anticuerpos monoclonales contra *Treponema hyodysenteriae*. Rev. Salud Anim.(1990) 13:1-4. Pérez EM y Talavera A.
37. Disentería porcina.I. Uso del anticuerpo monoclonal (C84T) conjugado en el diagnóstico de rebaños. Rev. Salud Anim. (1991) 13:17-20. Talavera A, Pérez ruano M, Sardiñas J.
38. Disentería porcina. II. Frecuencia de cerdos portadores de *Treponema hyodysenteriae*. Rev. Salud Anim. (1991) 13:21-24. Pérez Ruano M, Abeledo MA, Talavera A, Sardiñas J, Cabrera J, Coronado G, Chiong G y Pérez EM.
39. Disentería porcina. III. Comportamiento de las diferentes categorías y tipos de unidades. Rev. Salud Anim. (1991) 13(3): 208-211. Pérez Ruano M, Abeledo MA, Sardiñas J, Talavera A, Martínez V, Coronado G, Alfonso A y Chiong G.

40. Disentería porcina. IV. Tratamiento y control. Rev. Salud Anim. (1991) 13(3). Sardiñas J, Pérez Ruano M, Coronado G, Talavera A, Abeledo MA y Chiong G.
41. Aglutininas séricas contra *E. coli* K99 en terneros no inmunizados. Rev. Salud Anim. (1991)13(2): 118-120. Rodríguez N, Talavera A y Abeledo, MA.
42. Aglutininas calostrales contra *E. coli* K99 en vacas en el segundo parto después de la vacunación. Rev. Salud Anim. (1991) 13(2): 121-123. Rodríguez N, Talavera A
43. Evaluación en condiciones controladas de una vacuna de *Mycoplasma gallisepticum*. Rev. Salud Animal. (1995) 17 (3): 295-299. Lobo E, Talavera A, González A, Rejo T, Martínez A y Bulnes C.
44. Establecimiento de la dosis de radioesterilización para frascos plásticos aplicando la ANSI/AAMI método 3 – A. Rev. Salud Anim. (1995) 17(3): 245-248. Talvera A.
45. Caracterización microbiológica de cepas de *V. cholerae* O139. Revista Vaccimonitor. (1998) Año7 (8): 2-4. Año G, García H, Talavera A, Valmaseda T, Fando R, Cedre B, Ancheta O, Roura G y García L.
46. Intraodenaal inoculation of adult rabbits for evaluating the immunogenicity of genetically attenuated *Vibrio cholerae* strains. Laboratory Animal Science (1998) 48(5):538-541. García L, Oliva R, Cedré B, Valmaseda T, García H, Talavera A, Pérez JL, Sierra G.
47. Obtención de antisueros somáticos para la identificación de *Vibrio cholerae*. Vaccimonitor (1998) Año 7 (7): 2-6. García H, Domínguez R, Cedré B, García L, Oliva R, Torres V y Talavera A.
48. Tecnología de obtención de vacuna Antitetánica purificada: Dos puntos de vista. Vaccimonitor (1998) Año 7 (7): 2-9. Cardoso D, Becerra K, Domínguez F, Martínez Y, Riquenes R., González P, Carmona R, Ramírez U, Abreu E, Piloto LR, Rodríguez LM, Morejón A y Talavera A.
49. Intestinal colonization of the infant mouse model by attenuated and virulent *Vibrio cholerae* strains. Archives of Medical Research (1998) 29(3):231-234. Cedré B, García L, García H, Fariñas M, Talavera A y Infante JC.
50. Estandarización del ensayo vibriocida modificado para la determinación de anticuerpos contra *Vibrio cholerae*. Revista Cubana de Medicina Tropical (1999) 51 (3): 56-59. Cedré B, García H, García L y Talavera A.
51. Cinética de crecimiento y expresión de Pilina Corregulada con la Toxina (TCP) de cultivos en fermentación de la cepa 638 de *Vibrio cholerae*. Vaccimonitor (1999) Año 8 (7): 2-4. Talavera A, Riverón L, Año G, Oramas J, Valmaceda T, García H y García L.
52. Viabilidad *in vitro* y colonización en ratones neonatos de una formulación vacunal de la cepa 638 de *Vibrio cholerae*. Revista CENIC Ciencias Biológicas (2000) 31(2): 110-1122. Talavera A, Moreira T, Año G, Cedré B, Delgado H, García H y García L.
53. Passive protection of serum from volunteers inoculated with attenuated strain 638 of *Vibrio cholerae* O1 in animal models. Vaccine (2000) 19:376-384. Pérez JL, García L, Talavera A, Oliva R, Valmaseda T, Año G, Pérez O y Sierra G.
54. Methodology for process characterisation in R&D to facilitate technology transfer in bio pharmaceuticals. Int. J. Biotechnology (2003) 5 (1): 10 – 13. Talavera A y Pérez EM.
55. Antigenicidad e inmunogenicidad de una cepa de *Vibrio cholerae* inactivada. Biotecnología Aplicada (2003) 20: 9-13. Año G, Balmaceda T, Cedré B, Pino Y, Ancheta O, Pérez JL, García L y Talavera A.

56. Validación del ensayo vibriocida colorimétrico para la determinación de anticuerpos séricos contra *Vibrio cholerae*. *Vaccimonitor* (2003) 12 (1): 23-30. Cedré B, Rodríguez T, Año G, Pino Y, García H, González I, Delgado I, Pérez JL, Talavera A y García L.
57. Validación de un ensayo ELISA para la determinación de anticuerpos anti LPS de *Vibrio cholerae*. *Vaccimonitor* (2003) 12 (1): 11-17. Cedré B, Año G, García H, Pérez JL, Talavera A, González I, Delgado I y García L.
58. The Vaccine Candidate *Vibrio cholerae* 638 Is protective against Cholera in Healthy Volunteers. *Infect. Immun.* (2005) 73 (5): 3018-3024. García L, Díaz M, García H, Rodríguez BL, Fernández R, Año G, Cedré B, Balmaceda T, Suzarte E, Ramírez M, Pino Y, Campo J, Menéndez J, Valera R, González D, González I, Pérez O, Serrano T, Lastre M, Pérez JL, Talavera A, Pérez A, Marrero K, Ledón T y Fando R.
59. Formulation in tablets of a cholera whole cells inactivated vaccine candidate. *Vaccine* (2006) 24; 3381-3387. Talavera A, Año G, Pino Y, Castaño J, Uribarri E, Riverón L, Gil S, Fernández S, Cedré B, Valmaseda T, Pérez JL, Infante JF, García L and Sierra G.
60. Process development for a Cuban cholera vaccine based on the attenuated strain *Vibrio cholerae* 638. *Vaccine* (2006) 24; 3746-3749. Talavera A, Año G, García H, Moreira T, Delgado H, Riverón L, Gil S, Miranda A, Cedré B, Valmaseda T, Pino Y, Pérez JL, Infante JF, García L and Sierra G.