

DENGUE, ZIKA, CHIKUNGUNYA Y EL DESARROLLO DE VACUNAS

ISABEL N. KANTOR

Comité de Redacción, Medicina (Buenos Aires), Argentina

Resumen Dengue (DENV), zika (ZIKV) y chikungunya (CHIKV), tres arbovirosis transmitidas por mosquitos *Aedes*, se han propagado en las últimas décadas en zonas tropicales y subtropicales húmedas. El dengue es epidémico en áreas subtropicales de la Argentina. Después de la infección por DENV hay inmunidad duradera contra el serotipo infectante, pero aumenta el riesgo de enfermedad grave por los otros tres. La vacuna recombinante tetravalente, *Dengvaxia*[®] previene el dengue grave y la hospitalización en sujetos seropositivos. En 2017 se aprobó *Dengvaxia* en Argentina, para edades de 9 a 45 años, sin incluirla en el calendario nacional de vacunación. Otras dos vacunas se hallan en evaluación Fase III: la desarrollada por NIAID/ Instituto Butantan y la vacuna Takeda. ZIKV, virus asociado a microcefalia en recién nacidos en Brasil, circula desde 2016 en Argentina. Aún no existe vacuna de actividad comprobada contra ZIKV ni tratamiento eficaz. No se registró circulación activa de CHIKV en Argentina en 2017. Los brotes de fiebre CHIKV tienen una complicación: el desarrollo de reumatismo crónico post-enfermedad. No existen vacunas aprobadas para humanos ni terapias antivirales efectivas. La gravedad de estas virosis contribuyó a un rápido progreso en el conocimiento de los procesos de infección y de la respuesta inmune. Pero sus vectores, *Aedes aegypti* y *A. albopictus*, continúan expandiéndose, lo que indica que la vacuna será el medio más efectivo para el control. Se resume aquí información sobre estas arbovirosis en Argentina y Brasil, y se describen avances en el desarrollo y la evaluación de vacunas.

Palabras clave: arbovirus, dengue, zika, chikungunya, desarrollo de vacunas, Argentina

Abstract *Dengue, zika, chikungunya and the development of vaccines.* Dengue (DENV), zika (ZIKV) and chikungunya (CHIKV), three arbovirosis transmitted by *Aedes* mosquitoes, have spread in recent decades in humid tropical and subtropical zones. Dengue is epidemic in subtropical areas of Argentina. DENV infection confers lasting immunity against the infecting serotype but increases the risk of serious disease upon reinfection by any of the other three. The recombinant tetravalent vaccine *Dengvaxia*[®] prevents severe dengue and hospitalization in seropositive subjects. In 2017, *Dengvaxia* was approved in Argentina, for ages 9 to 45, but is not included in the national vaccination calendar. Two other vaccines are in Phase III evaluation: one developed by NIAID / *Instituto* Butantan and the other by Takeda. ZIKV, a virus associated with microcephaly in newborns in Brazil, circulates since 2016 in Argentina. There is still not effective treatment nor vaccine with proven activity against ZIKV. There has been no active circulation of CHIKV in Argentina in 2017. Outbreaks of CHIKV fever have a complication: the development of chronic post-disease rheumatism. There are not approved vaccines for humans nor effective antiviral therapies. The seriousness of these virosis has contributed to a rapid progress in the knowledge of the infection processes and the immune response. For now, *Aedes aegypti* and *A. albopictus* vectors continue to expand, suggesting that the vaccine will be the most effective means of controlling these viruses. Here we summarize information about these arbovirosis in Argentina and Brazil and describe advances in the development and evaluation of vaccines.

Key words: arbovirus, dengue, zika, chikungunya, vaccine development, Argentina

Dengue, zika y chikungunya, tres arbovirosis transmitidas por mosquitos *Aedes* han tenido una rápida propagación en varias regiones del mundo en las últimas décadas, en especial en zonas tropicales y subtropicales húmedas, donde se encuentra el mosquito vector. Aún no existen métodos de diagnóstico serológico totalmente específicos, ni tratamientos de eficacia comprobada para estas infecciones. La continua expansión de los principales vectores

Aedes aegypti y *A. albopictus* está facilitada por varios factores: la resistencia a insecticidas, el calentamiento global, las lluvias e inundaciones, y el desarrollo urbano incontrolado con extensas áreas de pobreza¹.

El dengue ha aumentado 30 veces su incidencia mundial en los últimos 50 años, y actualmente ya es endémico en más de 100 países. Cada año ocurren unos 390 millones de infecciones, de las que unos 96 millones presentan manifestaciones clínicas².

La distribución geográfica del virus zika (ZIKV) se ha ampliado de manera sostenida desde que fue detectado por primera vez en el continente americano en 2015. Ya se han notificado casos en 31 países y territorios de las

Recibido: 21-XII-2017

Aceptado: 29-XII-2017

Dirección postal: Medicina (Buenos Aires), Combatientes de Malvinas 3150, 1427 Buenos Aires, Argentina

e-mail: isabel.kantor1@gmail.com

Américas³. La emergencia de esta virosis en áreas con co-circulación de otros flavivirus dificulta el diagnóstico diferencial⁴. La infección por ZIKV durante el embarazo se asocia con miles de casos de microcefalia en Brasil y con altas tasas de síndrome de Guillain-Barré^{5,6}.

Los primeros casos autóctonos de fiebre chikungunya en las Américas ocurrieron en diciembre de 2013, en la parte francesa de la isla caribeña de St. Martin. Desde entonces, se ha confirmado la transmisión local en más de 43 países y territorios de la Región. La infección por el virus (CHIKV) produce enfermedad febril aguda con mialgia y poliartralgia, que tienden a cronificarse. Además, puede ser fatal en recién nacidos, ancianos, inmunodeprimidos, diabéticos, y sujetos con trastornos cardiovasculares, respiratorios o neurológicos^{7,8}.

En el presente artículo se resume información sobre la situación epidemiológica actual de estas tres arbovirosis en la Argentina y en Brasil, país limítrofe con la incidencia más elevada en las Américas, y se describen algunos avances en el desarrollo y evaluación de vacunas.

Dengue

En la Argentina, el dengue se considera epidémico, predomina en ciertas áreas de las provincias de Salta, Formosa, Chaco, Misiones, Corrientes, Tucumán y Santiago del Estero, y se desplaza hacia el sur durante la estación estival. Desde su reemergencia en 1998, y hasta 2017, se registraron brotes todos los años, excepto en 2001 y 2005. En 2017 se notificaron 641 casos, 301 de ellos confirmados y 340 probables. Se considera dengue probable un caso con fiebre de 2-7 días de duración, dos o más síntomas característicos y una prueba serológica positiva, o contacto con un caso confirmado de dengue en los 14 días anteriores. El 86% del total fueron autóctonos. Todos los casos confirmados fueron por serotipo DEN-1. La incidencia en ese periodo fue 7/100 000⁹.

Brasil es uno de los 30 países con mayor endemia de dengue en el mundo, con importantes brotes en 2015 y 2016, en que se registraron cerca de 1 700 000 y 1 500 000 casos probables, cada año. En 2017 declinó la endemia, ya que hasta la semana epidemiológica 35 se habían notificado a OPS/OMS unos 220 000 casos. La mayor incidencia se registra en la zona Centro-Oeste^{10,11}.

Inmunidad naturalmente adquirida

La recuperación de la infección por un virus del dengue proporciona inmunidad de por vida contra ese serotipo. Sin embargo, la inmunidad por anticuerpos neutralizantes solo confiere protección parcial y transitoria contra la infección subsiguiente por los otros tres serotipos del virus. Esto incrementa hasta 7 veces el riesgo relativo de sufrir enfermedad grave (fiebre hemorrágica por dengue

y síndrome de *shock* por dengue, con permeabilidad vascular aumentada y trombocitopenia) en una segunda infección por otro serotipo del DENV^{12,13}.

Los anticuerpos circulantes luego de una segunda infección son ampliamente neutralizantes (protección multifásica) y la enfermedad grave por infecciones posteriores es rara. El mecanismo que causa una mayor gravedad en la segunda infección por el DENV no se conoce bien, aunque varios factores inmunológicos podrían estar implicados en la patogénesis: la potenciación dependiente de anticuerpos, la llamada tormenta de citoquinas (su liberación excesiva e incontrolable) o las células T reactivas cruzadas. El intervalo de tiempo entre las infecciones y la secuencia viral también pueden ser importantes^{13,14}.

La vacuna contra dengue

Dengue y fiebre amarilla (FA) son dos infecciones causadas por virus de la familia flaviviridae y transmitidas por mosquitos *Aedes*. Pero mientras la vacuna 17D contra FA se emplea desde hace ya más de 80 años, solo recientemente una vacuna recombinante tetravalente, *Dengvaxia*[®] (CYD-TDV), Sanofi-Pasteur, ha demostrado eficacia para la prevención de la enfermedad confirmada de dengue grave y la hospitalización en niños^{14,15}.

Otras cinco vacunas candidatas se encuentran en distintas etapas de desarrollo. Para dos de ellas (desarrolladas una por NIAID, EE.UU. y por el Instituto Butantan, Brasil, y otra por los laboratorios Takeda) los ensayos clínicos de fase III comenzaron en 2016. Las demás se hallan en etapa experimental¹⁵⁻¹⁷.

La vacuna 17D de virus vivo atenuado contra la FA, que ha servido de modelo para el desarrollo de vacunas contra dengue, tiene algunas contraindicaciones importantes: no se recomienda su administración a mayores de 65 años, inmunosuprimidos o timectomizados, infantes hasta 9 meses y embarazadas. Se han descrito efectos viscerotrópicos, con infección fulminante de hígado y otros órganos, semejantes a los de la FA. Los efectos neurotrópicos siguen a la invasión de cerebro por el virus vacunal que se replica allí. La frecuencia de estos accidentes post-vacunales se estima en ~2/100 000. Más recientemente se desarrolló otra vacuna contra FA, XRX-001 (2 dosis), compuesta de virus 17D, cultivado en células Vero, inactivado con β -propiolactona y adsorbido en adyuvante hidróxido de aluminio, que parece más segura que la vacuna atenuada viva 17D^{18,19}. *Dengvaxia*[®] es una vacuna quimérica tetravalente contra DENV, en la cual los genes estructurales (prM y E) de cada uno de los cuatro virus (DENV1-4) se insertaron individualmente para reemplazar a los virus de la FA en el esqueleto de la cepa vacunal 17D. De esta manera, se proporcionan los genes no estructurales de la FA para permitir la duplicación del virus quimérico, y la porción quimérica del virus de la FA produce la atenuación^{19,20}.

Los análisis de seguridad y eficacia de *Dengvaxia*[®], fase III, se hicieron en 5 países del sudeste asiático (CYD14), en niños de 2-14 años, y en 5 países de América Latina (CYD15), para edades 9-16 años; incluyó 20 869 niños (6949 de ellos recibieron placebo). En CYD15, se incluyeron niños sanos de ese rango de edades, en centros ubicados en Colombia, Brasil, México, Puerto Rico y Honduras. Los países fueron seleccionados por su incidencia de dengue. La vacuna se administró en 3 dosis, al inicio y a los 6 y 12 meses. Aproximadamente 80% de los participantes de ≥ 9 años CY14 y CY15, eran seropositivos para dengue al inicio del estudio. Además, se efectuó otro estudio en Tailandia (CYD23 y CYD57)^{20,21}.

Los resultados de estos estudios Fase III mostraron una eficacia de la vacuna del 65.6%, en edades ≥ 9 años para la prevención del dengue virológicamente confirmado, independientemente del serotipo. Se encontró diferente eficacia en seropositivos y en seronegativos: 81.9% (95% IC 67.2%-90.0%) y 52.5% (95% IC 5.9%-76.1%) respectivamente. En ≥ 9 años, la eficacia fue de 80.8% y 93.2% para hospitalización y dengue grave, respectivamente.

En estudios realizados en poblaciones con elevada seroprevalencia, esta vacuna demostró que podría evitar dos tercios de los casos de enfermedad causados por los cuatro serotipos del DENV. Los efectos adversos serios observados fueron similares en los grupos vacunados que en los controles (placebo): respectivamente 5% y 6% en CYD14, y 4.1% y 4.4% en CYD15.

Globalmente, se puede afirmar que la vacuna ejerce significativa protección contra el dengue grave y la hospitalización por dengue, en sujetos ya seropositivos al momento de la primera vacunación en todos los grupos etarios estudiados, pero el riesgo de hospitalización y dengue grave está significativamente aumentado para los seronegativos al momento de la primera vacunación.

Como medida precautoria temporaria, hasta que se cuente con los resultados de una completa revisión de estas evaluaciones (a través del *Global Advisory Committee on Vaccine Safety and SAGE*), la OMS recomienda que *Dengvaxia*[®] sea solo administrada a sujetos previamente infectados por dengue^{21,22}. También se recomienda considerar su introducción en zonas de alta endemicidad, que se define como una seroprevalencia de al menos 70% en el grupo de edades en que la vacuna se aplique^{22, 23}.

De acuerdo al Ministerio de Salud de la Nación, Argentina no es un país endémico para dengue. Por lo tanto, la eficacia esperada de la vacuna debería ser analizada teniendo en cuenta los valores de eficacia en seronegativos, además de los hallados en seropositivos. De ser aplicada en las regiones del país con alto riesgo de transmisión, tales como las contiguas a zonas endémicas de países vecinos, la vacunación resultaría eficaz en términos de costo-beneficio^{24,25}. En marzo de 2017, ANMAT ha aprobado *Dengvaxia* para prevención de dengue en

la Argentina, para edades entre 9 y 45 años, sin incluirla en el calendario nacional de vacunación²⁶.

Una cuestión que se plantea para zonas no endémicas es la seguridad de la vacunación para viajeros. Por ahora no hay respuestas positivas. *Dengvaxia* requiere tres dosis administradas en el curso de un año, y además podría representar riesgos para individuos susceptibles, seronegativos. Hay dos vacunas tetravalentes que se hallan en evaluación Fase III: la desarrollada por NIAID de EE.UU. y manufacturada por el Instituto Butantan de Brasil sería prometedora para este uso, ya que ha demostrado proteger con una única dosis a adultos susceptibles contra exposición al DEN-2. Se espera mayor información sobre la vacuna Takeda²⁷.

Zika

De acuerdo a la OMS, en su tabla de clasificación de países por su situación epidemiológica con respecto al ZIKV, la Argentina está en la categoría 1: áreas con nueva introducción del virus o re-introducción, con transmisión activa²⁸. En 2016 se registró circulación de ZIKV por primera vez en la Argentina. En 2017 se notificaron 272 casos entre confirmados y probables (la mayor parte en Salta), en brotes de origen importado. Desde inicios de 2016, hasta la semana epidemiológica 47 de 2017 se registraron además 7 casos confirmados de síndrome congénito asociado a ZIKV (4 autóctonos y 3 importados)⁹.

En 2016 hubo 205 578 casos probables de infección por ZIKV en Brasil. En 2017, hasta la semana epidemiológica 31, la incidencia disminuyó significativamente, con 15 039 casos probables notificados, localizados en Centro-Oeste y Norte del país^{10, 29}. Se ha estimado la velocidad de introducción en Brasil del virus por los casos confirmados a nivel municipal. Comenzó por la costa NE, moviéndose hacia el oeste con una velocidad media de 42 km/día, ¡o algo más de 15 000 km/año!³⁰.

Hasta 2010, la incidencia de casos de microcefalia en Brasil era $\approx 1.3/100\ 000$ nacidos vivos (depende de la consanguinidad). Entre 2010 y 2014 subió a 6/100 000, y en 2015 llegó a 117/100 000, aumentando 20 veces. Entre las semanas epidemiológicas 32 de 2015 y 28 de 2017 se notificaron 14 558 casos de microcefalia sospechada en recién nacidos^{10, 29}.

Patogenia y diagnóstico de laboratorio

ZIKV, al igual que DENV y que el virus de la FA, es un flavivirus. En las infecciones por flavivirus la inmunidad humoral por anticuerpos neutralizantes es la predominante, aunque las células T CD4 también estarían involucradas, lisando las células infectadas³¹.

El ZIKV tiene un neurotropismo significativo. Puede infectar y anular células del SNC, las neuronas y las células

gliales. Las células progenitoras neuronales parecen ser su objetivo principal, con deterioro de la neurogénesis, muerte celular y, en consecuencia, microcefalia en recién nacidos. La reducción del tamaño del cerebro estaría directamente asociada con el desarrollo defectuoso de la corteza cerebral³².

Mediante empleo de técnicas moleculares (RT-PCR) se puede detectar ZIKV en suero, saliva y orina. El ARN del ZIKV se detecta en suero a los 3-5 días del inicio de los síntomas y aproximadamente 10 días después de la infección. La respuesta de IgM, confirmada por ELISA y por PRNT (*plaque reduction neutralization test*) en infecciones primarias por ZIKV parece ser específica. Por el contrario, en pacientes con infecciones secundarias por flavivirus, tal como ocurre en regiones endémicas para varios flavivirus, las reacciones cruzadas son frecuentes, y dan lugar a falsos diagnósticos positivos de ZIKV³.

Desarrollo de vacunas contra ZIKV

Aún no existe una vacuna de actividad comprobada contra ZIKV en estudios preclínicos, ni un tratamiento de eficacia comprobada³³. Para el desarrollo de una vacuna se presentan varias opciones:

- *Vacunas inactivadas*. Ya existe este tipo de vacunas para otras enfermedades producidas por flavivirus. Para ellas no existe contraindicación de uso en embarazadas o inmunocomprometidos, pero para el zika se necesitan estudios especiales. Los viriones ZIKV purificados inactivados (ZPIV) parecen tener buena actividad inmunogénica en estudios pre clínicos³⁴.

- *Vacunas vivas atenuadas*. La atenuación debe balancear seguridad e inmunogenicidad. Cuando aumenta una disminuye la otra. La atenuación se demuestra en modelos animales, en los que se debe evaluar en especial la neurovirulencia. Se ha propuesto el empleo de virus quiméricos que codifican proteínas estructurales de ZIKV en una plataforma (esqueleto) de DENV, de FA, o de ZIKV atenuado por modificaciones genéticas. Esto podría tener aplicación en combinación con otras vacunas de flavivirus vivos atenuados³⁵.

- *Vacunas de partículas semejantes a virus (virus like particles)*. Están compuestas por proteínas estructurales del virus. Presentan la ventaja de no contener material genético, por lo que no se replican y, por lo tanto, no requieren medidas de alta seguridad de laboratorio para su producción y manejo. Pueden tener un gen repórtier, lo que facilita su detección. Este tipo de vacuna se ha empleado con éxito para otras enfermedades virales, tales como hepatitis B, y el virus del papiloma humano³⁶.

- *Vacunas basadas en genes*. ADN o mRNA proveen formas rápidas de introducir antígenos virales en una "vacuna candidata". La vacuna de ADN consiste en un plásmido que contiene secuencias de ADN codificantes

para antígenos específicos de virus, una región promotora que permite la transcripción y una secuencia de poliadenilación (ARN formado por bases de adenina) que facilita la traducción de proteínas. Investigadores del *Vaccine Research Center, NIAID/NIH*, EE.UU. han publicado los resultados de un estudio Fase I en voluntarios adultos de dos vacunas de ADN. Una de ellas, VRC5283, compuesta de un plásmido de ZIKV salvaje, aplicada en 3 dosis, mostró buena respuesta inmune por anticuerpos 4 semanas después de la última aplicación³⁷.

En todos estos ensayos resultan fundamentales la evaluación cuantitativa de la respuesta de anticuerpos, la cantidad de dosis e intervalos, y la seguridad para embarazadas. Una ventaja del ZIKV para el desarrollo de vacunas reside en que, si bien existen linajes distintos del virus (África y *Asia-América*), la respuesta de anticuerpos generada por la infección del virus es ampliamente protectora, algo diferente de lo que sucede con dengue, con sus 4 serotipos.

Chikungunya

No se ha registrado circulación activa de CHIKV en la Argentina en 2017. Se notificó un caso confirmado en Santa Fe y otros 9 probables, todos importados, en las provincias de Buenos Aires (3), Córdoba (2), y en la ciudad de Buenos Aires (4)⁹.

En Brasil, en 2016 se registraron 277 882 casos probables de fiebre por CHIKV. En 2017, hasta la semana epidemiológica 50 (15/12/2017) se habían notificado 171 930 casos a OPS/OMS, de los cuáles el 71% eran confirmados y el resto sospechosos. La región NE fue la más afectada^{10,38}.

Los brotes de fiebre por CHIKV, además de una alta tasa de ataque en la población, tienen una complicación agregada: el desarrollo de reumatismo crónico post-enfermedad.

Existe un único serotipo de CHIKV y después de un brote epidémico queda una inmunidad en la población que regula la periodicidad de las epidemias.

Desarrollo de vacunas contra CHIKV

Hasta ahora no existen vacunas aprobadas para uso en humanos, ni terapias antivirales para CHIKV. Los vectores, *Aedes aegypti* y *A. albopictus* continúan expandiéndose, lo que indica que, al igual que en el caso del ZIKV, la vacuna sería la herramienta más efectiva para el control.

CHIKV es un alfavirus, compuesto de ARN monocatenario (*single stranded*). Aparentemente, la inmunidad humoral juega un rol preponderante contra este virus: hay una relación directa entre títulos de anticuerpos y protección contra la enfermedad³⁹. En 2016 ya existían 16 vacunas candidatas con desarrollo de estudios preclínicos

y clínicos, en distintas etapas de evaluación inmunológica. Los enfoques y estrategias de producción son semejantes a los seguidos para ZIKV^{39, 40}:

- *Vacunas inactivadas y de subunidades proteicas.*

Se consideran tradicionalmente las más seguras. La inactivación se obtiene por tratamiento con formaldehído, o irradiación, seguida de purificación. Las posibles desventajas son el alto costo de producción, las necesarias medidas de bioseguridad (nivel 3), y asegurar que todos los virus infecciosos han sido inactivados.

- *Vacunas vivas de virulencia atenuada.* Se atenúa el virus por pasajes en placas con células humanas. La primera fue preparada a partir de una cepa CHIKV aislada en Tailandia y consistió en 18 pasajes sucesivos por placas con células pulmonares humanas, para generar así un virus atenuado.

- *Subunidades de proteínas recombinantes.* El requerimiento de bioseguridad para la producción es menos estricto. Existen varias vacunas candidatas producidas con este enfoque, tales las compuestas de proteínas de la envoltura E1 y E2, con adyuvante, pero requieren múltiples dosis y la duración de la inmunidad que confieren en modelos animales es de corta duración.

- *Partículas semejantes al virus.* Parecen ser más inmunogénicas que las vacunas inactivadas y que las de subunidades, y son igualmente seguras.

- *Vacunas de ADN.* El empleo de plásmidos de ADN permite el desarrollo de vacunas múltiples. Estas vacunas tienen la ventaja de una alta capacidad de producción y estabilidad genética. Se necesita mayor información sobre seguridad y eficacia.

Se han ensayado vacunas a virus vivo con soporte de un vector, que puede ser el virus de sarampión, o de la estomatitis vesicular. Se insertan los genes de CHIKV dentro del genoma del virus vector que, con la infección inicia la expresión de sus proteínas estructurales. También se han propuesto vacunas con vectores defectuosos para la replicación. Con este enfoque se ha desarrollado un alfavirus, virus Eilat, como vacuna quimérica, que se replica solo en células de insectos, y que está en las primeras etapas de desarrollo⁴⁰.

CHIKV presenta características antigénicas bien conservadas, buena respuesta de anticuerpos, sin evidencia de reinfección, por lo que una sola vacuna podría proveer protección amplia. Por otra parte, los brotes epidémicos se presentan con periodos intermedios prolongados. Esto es en parte real, por la inmunidad general alcanzada en un brote, pero también se debe tener en cuenta que faltan métodos específicos de detección de virus o de anticuerpos que permitan asegurar el diagnóstico, sin lo cual es muy probable que casos de CHIKV se consideren DENV, ya que clínicamente ambas virosis son muy semejantes.

Todas estas condiciones hacen que sea difícil prever un lugar y periodo de alta incidencia para cumplir el requerimiento de fase III para el estudio de vacunas^{41, 42}.

Problemas y perspectivas

Algunas lecciones aprendidas de las recientes epidemias en varios países de Sudamérica, que ya se van transformando en endemias, pueden contribuir a una mejor comprensión de las fases agudas y crónicas de la infección y de los patrones temporales de la dispersión de estos virus.

Ha habido grandes avances en el desarrollo de vacunas. Existe la necesidad y la esperanza de contar con una vacuna contra el dengue que confiera protección contra todos sus serotipos²¹.

En el caso del ZIKV, aún es limitado el conocimiento de los mecanismos de la infección y sus consecuencias a largo plazo, en adultos y en recién nacidos. Esas consecuencias clínicas, que son devastadoras, demandan el urgente desarrollo de vacunas y de otras medidas eficaces de prevención. Para CHIKV, la alta tasa de ataque en la población, el desarrollo del reumatismo crónico post-fiebre, la falta de vacuna y de tratamiento específico, constituyen un desafío para los sistemas de salud de los países afectados.

Pero la gravedad de los problemas planteados también ha contribuido a un rápido progreso en el conocimiento de los procesos de infección y de la respuesta inmunitaria, lo que permite albergar un cauto optimismo^{7, 8, 31, 36, 37, 40}.

Los vectores con hábitats urbanos son los principales componentes de la dispersión de estas infecciones. Su control solo es posible mediante la investigación interdisciplinaria con recursos suficientes, la coordinación directa entre los países afectados, con los organismos de cooperación internacional, y la fundamental participación de las autoridades sanitarias y de la comunidad.

El otro componente básico para el control de estas virosis es la vacunación. Para que esta estrategia sea exitosa es necesario contar con vacunas de comprobada eficacia, efectividad, seguridad, que confieran inmunidad a largo plazo, y también tener en cuenta el costo-efectividad de la vacunación, la equidad en el acceso a esta tecnología, y las posibilidades de financiamiento para la compra de nuevas vacunas^{24, 25}.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Kantor IN. Dengue, Zika y Chikungunya. *Medicina (B Aires)* 2016; 76: 93-7.
2. WHO. Dengue control. *Epidemiology*, 2017. En: <http://www.who.int/denguecontrol/epidemiology/en/>; consultado diciembre 2017.
3. OMS. Emergencias. Informe sobre la situación del virus de Zika, 2016. En: <http://www.who.int/emergencias/zika-virus/situation-report/26-february-2016/es/>; consultado diciembre 2017.
4. Musso D, Gubler DJ. Zika virus. *Clin Microb Rev* 2016; 29: 487-524.

5. Lucchese G, Kanduc D. Zika virus and autoimmunity: From microcephaly to Guillain-Barré syndrome, and beyond. *See comment in PubMed Commons below Autoimmun Rev* 2016; 15: 801-8.
6. Panchaud A, Stojanov M, Ammerdorffer A, Vouga M, Baud D. Emerging role of Zika virus in adverse fetal and neonatal outcomes. *Clin Microbiol Rev* 2016; 29: 659-94.
7. OMS. Chikungunya. Nota descriptiva. Abril 2017. En: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs327/es/>; consultado diciembre 2017
8. Yactayo S, Staples JE, Millot V, Cibrelus L, Ramón-Pardo P. Epidemiology of Chikungunya in the Americas. *J Inf Dis* 2016; 214 (S5): S441-5.
9. Ministerio de Salud. Dirección Nacional de Epidemiología. Boletín Integrado de Vigilancia No. 390, SE 50, 2017. En: http://www.msal.gov.ar/images/stories/boletines/boletin_integrado_vigilancia_N390_SE50.pdf; consultado diciembre 2017
10. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico, Volume 48 Nº 26, 2017. En: http://portal.arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/agosto/23/2017_024-Monitoramento-dos-casos-de-dengue-febre-de-chikungunya.pdf; consultado diciembre 2017.
11. PAHO/WHO. Dengue, 2017. En: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=42728&Itemid=270&lang=en; consultado diciembre 2017
12. WHO. Dengue control, 2017. En: www.who.int/dengue-control/human/en/; consultado diciembre 2017.
13. Dengue vaccine: WHO position paper. *Weekly Epid Record* 2016; 91: 349-64. En: <http://www.who.int/wer>; consultado diciembre 2017.
14. Wider-Smith A, Yoon IK. Edging closer towards the goal of a dengue vaccine (Editorial). *Expert Rev Vaccines* 2016; 15: 433-5.
15. OMS. Inmunización, vacunas y productos biológicos. Preguntas y respuestas sobre las vacunas contra el dengue, 2017. En: http://www.who.int/immunization/research/development/dengue_q_and_a/es/; consultado diciembre 2017.
16. NIH/NIAID News Releases. Dengue vaccine enters phase 3 trial in Brazil. Jan 14, 2016. En: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/dengue-vaccine-enters-phase-3-trial-brazil>; consultado diciembre 2017.
17. Saenz-Llorens X, Tricou V, Yu D, et al. Immunogenicity and safety of one versus two doses of tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 2–17 years in Asia and Latin America: 18-month interim data from a phase 2, randomised, placebo-controlled study. *The Lancet Infect Dis* 2017. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30632-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30632-1).
18. Monath TP, Fowler E, Johnson CT, et al. An inactivated cell-culture vaccine against yellow fever. *N Engl J Med* 2011; 364: 1326-33.
19. Gailhardou S, Skipetrova A, Dayan GH, et al. Safety overview of a recombinant live-attenuated tetravalent dengue vaccine: Pooled analysis of data from 18 clinical trials. *PLoS Negl Trop Dis* 2016; 10(7): e0004821
20. Hadinegoro SR, Arredondo-García JL, Capeding MR. Efficacy and long-term safety of a dengue vaccine in regions of endemic disease. *N Engl J Med* 2015; 373: 1195-206.
21. WHO. Updated questions and answers related to information presented in the Sanofi Pasteur press release on 30 November 2017 with regards to the dengue vaccine Dengvaxia® 30th November 2017. En: www.who.int/entity/immunization/diseases/dengue/q_and_a_dengue_vaccine_dengvaxia/en/-39k; consultado diciembre 2017.
22. Deen J. The Dengue Vaccine Dilemma: Balancing the individual and population risks and benefits. *PLoS Med* 2016; 13: e1002182.
23. WHO. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, April 2016. Conclusions and recommendations. *Wkly Epidemiol Rec* 2016; 91: 266-84.
24. Orellano PW, Salomón OD. La vacuna contra el dengue ¿Una realidad para la Argentina? *Medicina (B Aires)* 2016; 76: 98-102.
25. Orellano PW, Reynoso JI, Stahl HC, Salomon OD. Cost-utility analysis of dengue vaccination in a country with heterogeneous risk of dengue transmission. *Vaccine* 2016; 34: 616-21.
26. ANMAT. Eficacia y seguridad de la vacuna tetravalente para dengue (Dengvaxia[®]), 30/6/2017. En: www.anmat.gov.ar/ETS/ETS_DENGUE_agosto-EN2.pdf; consultado diciembre 2017.
27. Halstead SB, Aguiar M. Dengue vaccines: Are they safe for travelers? *Travel Med Infect Dis* 2016; 14: 378-83 (Abstract).
28. WHO: Zika virus classification table, data as of 24 November 2017. En: <http://www.who.int/emergencies/zika-virus/classification-tables/en>; consultado diciembre 2017.
29. PAHO/WHO. Zika. Epidemiological Report Brazil, 25 September 2017. En: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=35221&Itemid=270&lang=en; consultado diciembre 2017.
30. Zinszer K, Morrison K, Brownstein JS, et al. Reconstruction of Zika virus introduction in Brazil. *Emerg Infect Dis* 2017; 23: 91-4.
31. Larocca RA, Abbink P, Peron JP, et al. Vaccine protection against Zika virus from Brazil. *Nature* 2016; 25; 536: 474-8.
32. Russo FB, Jungmann P, Beltrão-Braga PCB. Zika infection and the development of neurological defects. *Cell Microbiol* 2017; 19. doi: 10.1111/cmi.12744.
33. Paixão ES, de Barreto F, Teixeira MG, Costa MCN, Rodrigues LC. History, epidemiology, and clinical manifestations of Zika: A systematic review. *Am J Public Health* 2016; 106: 606-12. doi:10.2105/AJPH.2016.303112
34. Modjarrad K, Lin L, Georg SL, et al. Preliminary aggregate safety and immunogenicity results from three trials of a purified inactivated Zika virus vaccine candidate: phase 1, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Lancet* 2017 Dec 4. pii: S0140-6736(17)33106-9. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33106-9. En: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33106-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33106-9); consultado diciembre 2017.
35. Pierson TC, Graham BS. Zika virus: Immunity and vaccine development. *Cell* 2016; 167: 625-31. En: [http://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674\(16\)31253-3.pdf](http://www.cell.com/cell/pdf/S0092-8674(16)31253-3.pdf); consultado diciembre 2017.
36. Garg H, Sedano M, Plata G, Punke EB, Joshi A. Development of virus-like particle vaccine and reporter assay for Zika virus. *J Virol* 2017; 91: e00834-17.
37. Gaudinski MR, Houser KV, Morabito KM, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of two Zika virus DNA vaccine candidates in healthy adults: randomised, open-label, phase 1 clinical trials. *Lancet* 2017; pii: S0140-6736(17)33105-7. En: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33105-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33105-7); consultado diciembre 2017.
38. OPS/OMS. Chikungunya. Información epidemiológica hasta 15 de diciembre 2017. En: 2017-dic-15-phe-CHIKV-casos-se-50.pdf; consultado diciembre 2017.
39. Yoon IK, Alera MT, Lago CB, et al. High rate of subclinical Chikungunya virus infection and association of neutralizing antibody with protection in a prospective cohort in the Philippines. *PLoS Negl Trop Dis* 2015; 9: e0003764.
40. Erasmus JH, Auguste AJ, Kaeber JT, et al. A Chikungunya fever vaccine utilizing an insect-specific virus platform. *Nat Med* 2017; 23: 192-9. doi:10.1038/nm.4253.
41. Erasmus JH, Rossi SL, Weaver SC. Development of vaccines for Chikungunya fever. *J Inf Dis* 2016; 214 (Suppl 5): S488-96.
42. Rezza G. Do we need a vaccine against chikungunya? *Pathog Glob Health* 2015; 109: 170-3.