



## Las vacunas contra el dengue ¿Realidad en nuestra época? Actualización desde una concepción epidemiológica, inmunológica y de prevención de la enfermedad

Sancliment Montaña Ramón.

Médico Cirujano. Maestro en Salud Pública. Magistrado en Enfermedades Transmisibles por vector. Analista especializado adscrito al Centro Estatal de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades. Secretaría de Salud del Estado de México.

### Resumen

En las últimas décadas se han hecho avances en el diseño de vacunas contra el dengue, con tecnologías innovadoras. La mayoría de estas vacunas se encuentra en etapas pre-clínicas del desarrollo y sólo algunas han alcanzado las fases clínicas, con resultados prometedores. Se espera poder contar en un futuro cercano con una vacuna contra el dengue, que complemente las estrategias existentes de control de esta enfermedad. Los esfuerzos sistemáticos para desarrollar una vacuna contra el dengue comenzaron durante la Segunda Guerra Mundial, inspirados en el desarrollo exitoso de una vacuna contra la fiebre amarilla. Sin embargo, la falta de un modelo animal que desarrolle la enfermedad como el humano para evaluar la protección, la información incompleta acerca de los mecanismos patogénicos y los insuficientes incentivos económicos han dificultado los avances.

### Abstract

*In recent decades there has been progress in the design of vaccines against dengue, with innovative technologies. Most of these vaccines are in preclinical stages of development and only a few have reached clinical stages, with promising results. It hopes to have in the near future a vaccine against dengue, which complements existing strategies to control this disease. Systematic efforts to develop a dengue vaccine began during World War II, inspired by the successful development of a vaccine against yellow fever. However, the lack of laboratory animal models suitable for the development of research on vaccines against dengue, incomplete information about the pathogenic mechanisms and insufficient economic incentives have hampered progress.*

**Palabras clave:** dengue, *Aedes*, *Flavivirus*, fiebre, dengue hemorrágico, vacunas virales.

#### Puntos clave:

- El dengue es una infección transmitida por mosquitos que causa una enfermedad grave, similar a la gripe, y a veces una complicación potencialmente mortal denominada dengue hemorrágico.
- La incidencia mundial del dengue ha aumentado de forma espectacular en los últimos decenios.
- Aproximadamente un 40% de la población mundial corre el riesgo de contraer la enfermedad.
- El dengue aparece en las regiones de clima tropical y subtropical de todo el mundo, principalmente en zonas urbanas y semiurbanas.
- El dengue hemorrágico es la causa de enfermedad grave y muerte principalmente en los niños.
- No hay tratamiento específico para el dengue, pero una atención médica apropiada salva con frecuencia la vida de los pacientes de la forma más grave: el dengue hemorrágico.
- El desarrollo de una nueva vacuna contra el dengue para niños y adultos podría estar lista para ser aprobada por las autoridades sanitarias y posteriormente comercializada en el 2013, lo que representaría un gran logro para prevenir el contagio de la segunda enfermedad tropical más extendida en el mundo.
- Hasta el momento, la única manera de prevenir la transmisión del virus del dengue es la lucha contra los mosquitos vectores que transmiten la enfermedad.

### Introducción

El dengue es una infección transmitida por mosquitos, que en los últimos decenios se ha extendido más allá de las regiones tropicales y subtropicales y se ha convertido en un problema creciente de salud pública en las áreas endémicas, con un aumento importante en la incidencia y en la mortalidad tanto a nivel nacional como internacional, principalmente en zonas urbanas y semiurbanas. El dengue hemorrágico (DH) es una complicación potencialmente mortal. La enfermedad es endémica en más de 100 países de África, las Américas, el Mediterráneo Oriental, Asia Sudoriental y el Pacífico Occidental. 2 500 000 000 de personas (dos quintas partes de la población mundial) corren el riesgo de contraer la enfermedad. (1)

La Organización Mundial de la Salud (OMS), calcula que cada año pueden haber 50 000 000 de casos de dengue en todo el mundo. Tan sólo en 2007 se notificaron más de 890 000 casos en las Américas, de los cuales 26 000 fueron de DH. Se calcula que cada año se producen unas 500 000 hospitalizaciones por DH, y una gran proporción de esos pacientes son niños. Aproximadamente un 2,5% de los afectados mueren. En México según reporte de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), hasta la semana 52 de 2010, se reportaron 57 971 casos de dengue de los cuales, 6 336 fueron de DH Y 20

defunciones.

La propagación del dengue se atribuye a la urbanización no planificada, las migraciones de población, la expansión de la distribución geográfica de los cuatro virus del dengue y sus mosquitos vectores, y de los cuales el más importante es *Aedes aegypti*, una especie predominantemente urbana.

El dengue es causado por cuatro virus diferentes, pero estrechamente relacionados entre sí; lo que impide una protección total, ya que el paciente después de recuperarse de la infección por uno de ellos adquiere inmunidad vitalicia contra ese virus, pero no contra posteriores infecciones de los otros tres virus. Hay pruebas convincentes de que la infección secuencial aumenta el riesgo de contraer DH.

El dengue es la más común de las enfermedades transmitidas por artrópodos en los seres humanos, y su control representa una alta prioridad de salud pública para los países endémicos. De los aproximadamente 50 000 000 de personas infectadas anualmente, 2 000 000, en su mayoría niños, desarrollan fiebre del dengue hemorrágico (DH), la forma grave de la enfermedad y que se considera como una de las principales causas de hospitalización, con una tasa de letalidad que puede superar el 20 por ciento.

Las formas graves cuando no son tratadas adecuadamente, se convierten en una creciente causa de morbilidad y mortalidad, forzando a los sistemas de atención de la salud de muchos países endémicos entre ellos México, a invertir grandes sumas de dinero para su control (2). Desde una perspectiva de salud pública, el énfasis debe ser puesto en la prevención de la enfermedad, ya que hoy en día el control de esta enfermedad se limita básicamente en medidas para la lucha antivectorial.

## Las vacunas contra el dengue

A más de 60 años después del descubrimiento del virus y el inicio sistemático de estudios de investigación en vacunas contra el dengue, no se ha logrado hasta la fecha el desarrollo y la autorización de vacuna alguna. Para probar la adecuada protección de estas vacunas, indudablemente serán necesarios ensayos fase III de eficacia en regiones endémicas de dengue. Una vacuna contra el dengue deberá tener idealmente las siguientes características: Contener los cuatro serotipos del virus, tener un buen perfil de seguridad; Respuesta balanceada de inmunogenicidad (para los cuatro serotipos) y de reactogenicidad; esquema de inmunización corto (ej. 1 o 2 - dosis de vacuna a intervalos breves) que hiciera práctica su utilización, incluso para el control de brotes; Ofrecer una protección duradera; ser de fácil aplicación, transporte y almacenamiento; accesibilidad en costos para su implementación y sustentabilidad en calendarios nacionales de vacunación. Además, dado que la enfermedad se ha visto que puede ser más severa en niños, la vacuna no deberá producir interferencia inmunológica con otras vacunas en edades pediátricas, para facilitar su aplicación dentro del esquema de vacunación actual. En el caso de vacunas atenuadas, es importante que conserven una estabilidad genética en todas sus etapas de producción, que produzcan una viremia aceptable de replicación, útil para una adecuada respuesta inmunológica, pero limitada en su capacidad de replicación en el mosquito a manera de evitar la transmisión del virus vacunal por los mosquitos.

**¿Qué hace que sea más difícil elaborar una vacuna contra el dengue?** Varios obstáculos han hecho que el desarrollo y evaluación de vacunas contra el dengue sea más complicado que el de otros flavivirus. La enfermedad

es causada por cuatro genéticamente y serológicamente distintos virus del dengue (DENV-1-4), circulando en regiones endémicas y causando patrones epidemiológicos muy diversos y complejos de la enfermedad. Aunque la infección por un virus/serotipo confiere protección duradera contra la reinfección de la enfermedad por el mismo virus/serotipo, no pasa igual si se trata de una infección provocada por un virus heterólogo/serotipo. Lo que es peor, la infección heteróloga se ha asociado a una infección secundaria o terciaria con una enfermedad más grave. Observación que ha llevado a mejorar el desarrollo de la teoría inmunitaria (3).

No existe ningún modelo de animal de laboratorio adecuado para la experimentación con vacunas contra el dengue, incluidas sus formas graves. Mientras que los monos (en especial macacos) son susceptibles al virus, representan huéspedes naturales y silvestres, sólo desarrollan viremia moderada y sin enfermedad significativa, incluso después de la infección secundaria (4).

El papel de las Infecciones Secundarias de dengue por cepa heteróloga, que parecen intervenir en la respuesta inmunológica y conducir a una enfermedad grave, aún es poco conocido. Sin embargo, en la presencia de anticuerpos no neutralizantes, se cree contribuyen a la manifestaciones clínicas observadas, pero hay que esperar más estudios para su posterior análisis (5). De un modo general, los esfuerzos actuales que se han hecho en investigación en vacunas contra el dengue se han enfocado principalmente en los modelos de vacunas vivas atenuadas, inactivadas y a sub-unidades. La proteína E ha sido la más utilizada como antígeno objetivo para la estimulación de respuesta inmunológica tanto en vacunas vivas atenuadas como en vacunas a subunidades contra el dengue. También se han llegado a considerar como agentes inmunizantes candidatos para una vacuna a la proteína estructural M y a la NS1. En la Tabla I se presenta en forma resumida algunas iniciativas en el desarrollo de vacunas contra el dengue, sus diversos enfoques (vivas atenuadas, a sub-unidades, vacunas inactivadas, etc.) y las etapas de desarrollo clínico en las que se encuentran.

**TABLA I**  
**ALGUNAS VACUNAS CONTRA EL DENGUE** (lista no exhaustiva)

Tipo de vacuna	Propietario o institución que la desarrolla	Características	Fase del desarrollo clínico
Viva, atenuada molecularmente			
<b>Tecnología quimérica:</b>			
Tetravalente (TV) (en FA)  TV (en DENV-4),  TV (en DENV-2)	Sanofi Pasteur (sp) /Acambis (ahora es parte de sp)  NIH  InViragen/CDC	Clon de ADNc recombinante de virus de la Fiebre amarilla, cepa vacunal 17D, con reemplazo e inserción de genes que expresan proteínas prM y E del virus dengue.  Clon de ADNc recombinante del DENV-4, con reemplazo e inserción de genes que expresan proteínas prM y E de los virus del dengue (DENV-4 vivo atenuado).  Clon de ADNc recombinante del DENV-2, con reemplazo e inserción de genes que expresan proteínas prM y E de los virus del dengue (DENV-2 vivo atenuado).	Fase I completada. Actualmente en Fase IIb, en preparación para fase III Pre-clínica, Fase I, para formulación BV (DENV-1,4).  I
<b>Clon infeccioso</b>			
Monovalente (MV)  DENV-4	NIAID, NIH  IPK-CIGB	Delección de 30 nucleótidos de la región 3' UTR de DENV-4 y posterior mutación en el constructo rDEN4 $\Delta$ 30 ( 3 diferentes: rDEN4 $\Delta$ 30-200-201; rDEN4 $\Delta$ 30-436-437; y rDEN4 $\Delta$ 30-4995)  Proteínas truncadas de E de DENV-4 en levaduras de <i>Pichia pastoris</i> .	I para formulación rDEN4 $\Delta$ 30-200-201 Pre-clínica, en monos y ratones.

<b>Inactivada:</b>			
<b>A Sub-unidades</b>			
<p>MV DENV-4 (E)</p> <p>MV DENV-1 (DIII)</p> <p>MV DENV-2 (DIII)+ cápside</p> <p>TV consenso de DIII (cED III)</p> <p>TV Sub-unidad, recombinante</p> <p>Vectores virales:</p> <p>TV (en adenovirus)</p> <p>MV (en virus vacunal del sarampión, cepa Schwarz)</p>	<p>IPK-CIGB</p> <p>National Institute of Research in Health, Taiwan</p> <p>Hawaii Biotech Inc</p> <p>GenPhar Inc /NMRCD</p> <p>Instituto Pasteur de París</p>	<p>Proteínas truncadas de E de DENV-4 en levaduras de Pichia pastoris.</p> <p>Proteínas de fusión recombinante E (DIII) con adyuvante de Freund.</p> <p>Proteína de fusión de E (DIII) + cápside, expresadas en Escherichia coli.</p> <p>cED III de los cuatro serotipos de dengue + AIPO4.</p> <p>Proteína E truncada en un 80% y expresada en células de Drosophila melanogaster + diversas combinaciones de adyuvantes.</p> <p>Mezcla de dos constructos de vectores de adenovirus no replicativos (CAAdVax-DEN1,2+CAAdVax DEN2,4=CAAdVaxTV). Además, uso de CMV como promotor para la expresión de cantidades adecuadas de prM y E.</p> <p>El virus vacunal del sarampión actúa como vector del DIII de la proteína E fusionado al ectodominio de la proteína M (ectoM) del DENV-1.</p>	<p>Pre-clínica, en monos y ratones.</p> <p>Pre-clínica, en monos.</p> <p>Pre-clínica, en ratones.</p> <p>Pre-clínica, en ratones.</p> <p>Preclínica, en ratones y monos.</p> <p>Preclínica, inmunogénica en monos.</p> <p>Preclínica, en ratones.</p>
<b>ADN recombinante:</b>			
<p>Interacción en Acidos Nucleicos</p>	<p>NMRC</p>	<p>Unión covalente de psoralen (irradiado con UV-A) a residuos de pirimidina para inhibir replicación viral</p>	<p>Preclínica, inmunogénica en ratones.</p>
<b>Pseudo-viriones</b>			
<p>Replicones</p>	<p>Sanofi pasteur</p>	<p>Tecnología quimérica con delección del gen de la cápside, con capacidad de replicarse en cultivos celulares, expresando el gen de la cápside, pero sin capacidad de replicación en el células diana de vacunados.</p>	<p>Pre-clínica.</p>

## Vacunas vivas atenuadas

En 1971, se inició un programa científico a cargo de la Junta Epidemiológica de las fuerzas armadas de EEUU, con el objeto de desarrollar una vacuna viva atenuada tetravalente. La atenuación de los serotipos fue realizada por el Instituto de Investigación Walter Reed de la Armada de EEUU y de estos intentos se obtuvo una vacuna DENV-2 con una cepa de Puerto Rico (PR-159-S1), la cual fue probada en estudios fase I en adultos. La vacuna fue inmunogénica en un poco más del 60% de los vacunados, fue ligeramente reactogénica y causó cuadros leves de la enfermedad en algunos casos. A finales de los años 70, la oficina regional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el sudeste de Asia, nombró al Departamento de Patología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Mahidol en Tailandia como el Laboratorio para el Desarrollo de la vacuna viva atenuada tetravalente contra el dengue, bajo la dirección del Profesor Nath Bhamarapravati. De estos esfuerzos que contaron con la asistencia técnica de diversas instituciones de Europa y América (la Fundación Rockefeller, el Instituto Walter Reed, la Universidad de Hawaii, los gobiernos de Australia y de Italia, entre otros) surgió la primera generación de vacuna viva atenuada tetravalente contra el dengue (6) que fue probada en estudios fase I y fase II en Asia, EEUU y Australia. En 1993 la Universidad de Mahidol y la compañía farmacéutica francesa Pasteur Mérieux sérums et vaccins (ahora sanofi pasteur) firmaron un acuerdo para producir esta vacuna a gran escala. Sin embargo, en la formulación tetravalente, la respuesta preponderante era al DENV-3, y a pesar de que disminuyó la dosis de este serotipo en subsiguientes formulaciones, se decidió abandonar este desarrollo debido a la reactogenicidad del componente DENV-3.

Más recientemente, el Instituto de Investigación Walter Reed de la Armada de los EEUU (WRAIR) y GlaxoSmithKline también desarrollaron una vacuna tetravalente viva atenuada. Se realizaron ensayos clínicos fase II con esta vacuna. Al igual que la vacuna de la Universidad de Mahidol, el desarrollo de esta vacuna viva atenuada también fue suspendido (7).

La experiencia acumulada hasta ahora con las vacunas vivas atenuadas ha demostrado su capacidad de inducir una adecuada respuesta humoral y celular; y una adecuada atenuación y replicación viral es capaz de estimular al sistema inmunológico sin producir la enfermedad.

Se tienen varios modelos de vacunas quiméricas contra el dengue. La primera quimera de dengue fue reportada por Bray y Lay, científicos de los Institutos Nacionales de Salud de EEUU en 1991 (8). El desarrollo, que se encuentra en etapa más avanzada es el que está basado en la quimerización del virus vacunal atenuado contra la fiebre amarilla (cepa 17D) al cual se le insertan genes que codifican proteínas del virus salvaje del dengue. Esta vacuna fue desarrollada por Guirakhoo y colaboradores en Acambis (ahora es parte de sanofi pasteur) en el año 2000 (9). Esta vacuna quimérica tetravalente ha demostrado una alta estabilidad genotípica y fenotípica en cultivos celulares, y en las etapas de desarrollo y producción de los lotes de cepas para la vacuna (10). Estudios *in vitro* demostraron que los virus quiméricos de esta vacuna desarrollada por sanofi pasteur tienen una cinética de crecimiento similar a la de los virus de dengue parentales salvajes y a la de la cepa 17D del virus vacunal contra la fiebre amarilla. Durante los estudios pre-clínicos, esta vacuna tetravalente indujo una respuesta de anticuerpos protectora de la infección contra los serotipos salvajes del dengue a los que fueron expuestos los monos luego de ser vacunados. Además, produjo una viremia limitada, fue menos neurovirulenta que la vacuna 17D de la fiebre amarilla en monos y ratones lactantes y no infectó a mosquitos por vía oral. Esta vacuna completó la fase I de investigación clínica en EEUU, Australia, Asia y América Latina, y se están llevando a cabo diversos estudios fase II en poblaciones endémicas de diversos países de Asia y América Latina, tanto en adultos, adolescentes y niños desde los 12 meses a los 45 años de edad con un esquema de tres dosis, por vía subcutánea (11).

En 2010, comenzó un estudio a gran escala fase IIb en Tailandia, donde se incluyeron a más de 4 000 niños de cuatro a once años de edad.

Hasta el momento, se han aplicado más de 5 000 primeras dosis de vacuna tetravalente contra el dengue en adultos, adolescentes y niños, y no se han reportado casos severos de dengue debidos a la aplicación de la vacuna, independientemente del estado inmune previo a flavivirus de los participantes en los ensayos clínicos. Los resultados en cuanto a seguridad y seroconversión obtenidos hasta la fecha respaldan la continuación del programa de desarrollo de esta vacuna y la preparación para iniciar estudios fase III de eficacia en 2011 en varios países endémicos de América Latina y Asia, tanto en vacunas vivas atenuadas como en vacunas a subunidades contra el dengue. También se han llegado a considerar como agentes inmunizantes candidatos para una vacuna a la proteína estructural M y a la NS1. En el cuadro I se presentan en forma resumida algunas iniciativas en el desarrollo de vacunas contra el dengue, sus diversos enfoques (vivas atenuadas, a sub-unidades, vacunas inactivadas, etc.) y las etapas de desarrollo clínico en las que se encuentran.

Otro modelo de vacuna en desarrollo, mezcla la tecnología quimérica con la técnica de genética llevada a cabo por el laboratorio de enfermedades infecciosas del Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas de EEUU (NIAID). En clones de ADNc del DENV-4 y del DENV-1, realizaron la delección de 30 nucleótidos (referida también como  $\Delta 30$ ) en la región 3' no traducida del virus (UTR). En particular, se le realizó la delección de ciertos nucleótidos (10748-1057) al DENV-4 (rDEN4 $\Delta 30$ ), mostrando ser segura e inmunogénica en animales y en voluntarios humanos, y mantuvo su estabilidad genética luego de su replicación en humanos. Estas vacunas están siendo probadas en animales y se espera por combinaciones tetravalentes que pudieran permitir el inicio de estudios en humanos próximamente (12,13).

### Vacunas vivas recombinantes

Las vacunas vivas recombinantes están basadas en la utilización de un microorganismo (virus o bacteria), que actuaría como vector para expresar genes de un microorganismo diferente. De esta forma, el nuevo microorganismo recombinante puede utilizarse como vacuna frente a ambos. Gracias al actual conocimiento

de la respuesta inmune frente a los agentes infecciosos, y al desarrollo de diferentes técnicas de Ingeniería Genética, se están diseñando nuevas vacunas que permiten sintetizar la longitud completa del DNA del genoma de los flavivirus, lo que ha abierto la posibilidad de modificarlos genéticamente. Las vacunas consisten en plásmidos que contienen la secuencia genérica específica de proteínas o epítopes del virus del dengue. Dicho plásmido contiene una secuencia promotora y de terminación que conduce la transcripción a ARN en el vacunado. A partir del ARN transcrito se producen entonces las proteínas antigénicas específicas que luego le son presentadas al sistema inmune a través de moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH), estos antígenos son capaces de desencadenar respuestas humorales y celulares. Como ventajas para este prototipo de vacuna a ADN se han descrito su capacidad de poder agregar nuevos genes a la vacuna, de preparación relativamente simple, no requieren cadena de frío como las vacunas convencionales y presentan menor reactividad. Entre sus desventajas están la capacidad disminuida para producir respuesta inmunitaria, el costo de su elaboración y el riesgo teórico de integración del ácido nucleico en el ADN cromosomal del vacunado, lo que potencialmente podría activar oncogenes o provocar la inactivación de genes supresores de tumores o la inducción de anticuerpos anti-ADN que podrían conllevar a enfermedades autoinmunes. Los primeros diseños de vacunas ADN contra el dengue se probaron en animales a finales de la década de 1990 (14) y continúa en fase pre-clínica en monos, por la Naval Medical Research Center de EEUU (15).

El Instituto Nacional de Salud (NIH) de los Estados Unidos ha producido una recombinación DENV que alberga 30 nucleótidos ( $\Delta 30$ ) y la supresión en la región no codificante 3' del genoma viral de cada uno de los cuatro virus del dengue. Se están planeando ensayos clínicos con formulaciones tetravalentes. Los investigadores de la Organización de los Estados Unidos y Drug Administration (FDA) se han acercado a las técnicas de atenuación molecular mediante la introducción de varias mutaciones en la estructura del tallo y lazo en el extremo de la región no traducida 3' del genoma viral ("MutF"). Un proyecto de esta vacuna



ha sido la construcción de DENV-1 probado con éxito en monos y está en espera de más evaluaciones en ensayos clínicos (16).

Los investigadores de los Centros para el Control de Enfermedades y Prevención (CDC) han desarrollado otra vacuna experimental en vivo recombinante tetravalente quimérica, basado en un proceso clásico para la atenuación de DENV-2. Los resultados muestran una buena inmunogenicidad y viremia baja; sin embargo, existe cierto grado de interferencia cuando se combinan en una formulación tetravalente. La vacuna se probó en voluntarios. Los resultados mostraron respuestas de alta titulación y también muy baja y transitoria viremia. Cuando se administró la formulación tetravalente en esquema de dos dosis, el análisis preliminar de datos después de una dosis mostró una buena inmunogenicidad, pero una seroconversión tetravalente parcial (17).

### Subunidades y las vacunas inactivadas

Hawaii Biotechnology (EEUU) ha desarrollado una vacuna recombinante que contiene el 80% del amino terminal de la proteína E del dengue 2 (denominado r80E) producidas en células de *Drosophila melanogaster*; ya que las vacunas a sub-unidades por sí mismas no producen una gran respuesta inmunitaria, es necesario agregarles algún adyuvante. Por esta razón, se han estudiado en modelos animales, diferentes formulaciones de dos dosis de vacuna contra el DENV-2 a base de adyuvantes del tipo de sales de aluminio, o combinando aluminio con saponinas (QS1) o el MPL (Monofosforil Lípido A), (llamados ASO4, ASO5, o ASO8, dependiendo de la combinación de adyuvantes). Estas formulaciones se encuentran en etapa pre-clínica y han mostrado capacidad inmunogénica en experimentos con monos. (18).

El Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" y el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de Cuba han desarrollado vacunas con subunidades. La primera de ellas fue desarrollada en levaduras de *Pichia pastoris* que expresaban las proteínas E truncadas del DENV-4, resultando ser inmunogénicas en ratones y monos (19). Más recientemente han desarrollado una nueva vacuna quimérica a sub-unidad, que contiene la proteína

de fusión del DIII de la Envoltura y la Cápside del DENV-2, expresadas en *E. coli*. Los estudios en ratones demostraron una respuesta inmunológica tanto humoral como celular (20).

Por otra parte, el Instituto Nacional de Investigación de Salud de Taiwan ha desarrollado un prototipo tetravalente de vacuna contra el dengue utilizando el DIII de la proteína de Envoltura (denominado cED III) de los cuatro serotipos y fosfato de aluminio (AIPO<sub>4</sub>) como adyuvante. Esta vacuna ha sido probada en ratones, y ha logrado producir una respuesta de anticuerpos neutralizantes contra los cuatro serotipos, sin embargo, para el serotipo cuatro ha mostrado una menor capacidad neutralizante (21).

### Perspectivas y problemas

Durante los últimos años, la continua propagación y el aumento de la intensidad de la enfermedad, combinada con nuevos mecanismos de financiamiento, para el desarrollo de vacunas en los países más afectados, ha provocado nuevo interés en la inversión de estudios de investigación para el desarrollo de una vacuna contra el dengue que podría ser objeto de licencia en los próximos años.

La mayoría de las vacunas vivas atenuadas pueden ser candidatas, basándose en los éxitos de otras vacunas contra flavivirus, especialmente la vacuna contra la fiebre amarilla. Una ventaja teórica de las vacunas de virus vivos atenuados es su capacidad de producción de anticuerpos y una protección duradera. Además, el costo de producción de vacunas vivas puede ser inferior a las tecnologías de otras vacunas.

Las vacunas contra el dengue tendrán que ser evaluadas contemplando los cambios de patrones en la intensidad de la transmisión y difusión de los virus del dengue, así como la presencia de otros flavivirus circulantes. La candidata más prometedora es una vacuna "quimera", que supone la recombinación del material genético de dos virus similares en uno. El avance en el desarrollo de vacunas contra el dengue se ha acelerado, pero, junto con ello, la magnitud del problema ha crecido rápidamente y una vacuna segura y efectiva en todo el mundo sigue



siendo una prioridad urgente.

La vacuna contra el dengue en proyecto de Sanofi-Pasteur, que abarca los cuatro serotipos del virus del dengue ingresó a la fase III del estudio clínico y podría estar lista para ser aprobada por las autoridades sanitarias y posteriormente comercializada en el 2013, lo que representaría un gran logro para prevenir el contagio de la segunda enfermedad tropical más extendida en el mundo. Estudios clínicos (de fase I y II) realizados en adultos y niños, en Estados Unidos, Asia y América Latina, evaluaron la vacuna candidata de Sanofi-Pasteur y concluyen en una respuesta inmunológica equilibrada contra los cuatro serotipos.

### Agradecimiento

Mi más profundo agradecimiento a mi hija Sarahí Sancliment García, por su valioso apoyo en la traducción, redacción y revisión gramatical, de los artículos consultados para el desarrollo del presente documento.

### Referencias bibliográficas

- World Health Organization. WHO/ WPRO/SEARO meeting on Dengue Net implementation in South-east Asia and the Western Pacific, Kuala Lumpur, 11–13 December 2004. *Wkly Epidemiol Rec.* 2004;79(6):57–62. Consulted in April 2011.
- Clark DV, Mammen MP Jr, et al. *Economic impact of dengue fever/dengue hemorrhagic fever in Thailand at the family and population levels.* *Am J Trop Med Hyg.* 2005;72(6):786–91. Consulted in April 2011.
- Halstead, SB. *Pathogenesis of dengue: challenges to molecular biology.* *Science.* 1988;239(4839):476–81. Consulted in April 2011.
- Halstead SB, et al. *Studies on the pathogenesis of dengue infection in monkeys. I. Clinical, laboratory responses to primary infection.* *J Infect Dis.* 1973;128(1):7–14.
- Rothman, AL. *Immunology and immunopathogenesis of dengue disease.* *Adv Virus Res.* 2003;60:397–419. Consulted in April 2011.
- Bhamarapravati N, Yoksan Sutee. "Live attenuated tetravalent dengue vaccine", En: Gubler DJ and Kuno G, editores. *Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever Wallingford:* CABI Publishing; 1997. pp. 367-77. Consulted in April 2011.
- Webster DP, et al. *Progress towards a dengue vaccine.* [Review]. [fe de erratas publicada en *Lancet Infect Dis* 2010; 10:304]. *Lancet Infect Dis* 2009; 9:678-87. Consulted in April 2011.
- Bray M, Lay C-J. *Construction of intertypic chimeric dengue viruses by substitution of structural protein genes.* *Proc Natl Acad Sci* 1991; 88:10342- Consulted in April 2011.
- Guirakhoo F, et al. *Recombinant chimeric yellow fever-dengue type 2 virus is immunogenic and protective in nonhuman primates.* *J Virol* 2000; 74(12):5477-85. Consulted in April 2011.
- Guy, B, et al. *Preclinical and clinical development of YFV-17D-based chimeric vaccines against dengue, West Nile and Japanese encephalitis viruses.* (Review). *Vaccine* 2010; 28:632-49. Consulted in April 2011.
- Lang, J. *Recent progress on sanofi pasteur's dengue vaccine candidate.* *Journal of Clinical Virology* 2009; 46(Suppl 2):S20-S24. Consulted in April 2011.
- Whitehead, SS, et al. *Prospects for a dengue virus vaccine.* *Nature Reviews Microbiology* 2007; 5:518-28. Consulted in April 2011.
- Edelman, R. *Dengue vaccines approach the finish line.* *CID* 2007; 45(Suppl1):S56-60. Consulted in April 2011.
- Kochel, T, et al. *Inoculation of plasmids expressing the dengue-2 envelope gene elicit neutralizing antibodies in mice.* *Vaccine.* 1997;15:547-52. Consulted in April 2011.
- Blair, PJ, et al. *Evaluation of immunity and protective efficacy of a dengue-3 premembrane and envelope DNA vaccine in Aotus nancymae monkeys.* *Vaccine* 2006; 24:1427-32. Consulted in April 2011.
- Markoff, L, et al. *Derivation and characterization of a dengue type 1 host range-restricted mutant virus that is attenuated and highly immunogenic in monkeys.* *J Virol.* 2002;76(7):3318–28. Consulted in April 2011.
- World Health Organization, Department of Immunization, Vaccines and Biologicals. Report of the meeting of the WHO Task Force on Clinical Trials of Dengue Vaccine. Geneva: WHO; 2006. (WHO/ IVB/06.10). Available from: <http://www.who.int/vaccines/documents/>. Accessed 10 April 2007. Consulted in April 2011.
- Putnak, R, et al. *An evaluation of dengue type-2 inactivated, recombinant subunit, and live-attenuated vaccine candidates in the rhesus macaque model.* *Vaccine* 2005; 23:4442-52. Consulted in April 2011.
- Guzmán, MG, et al. *Induction of neutralizing antibodies and partial protection from viral challenge in Macaca fascicularis immunized with Recombinant Dengue 4 virus Envelope glycoprotein expressed in Pichia pastoris.* *Am J Trop Med Hyg* 2003; 69(2):129-34. Consulted in April 2011.
- Valdés, I, et al. *A novel fusion protein domain III-capsid from dengue-2, in a highly aggregated form, induces a functional immune response and protection in mice.* *Virology* 2009; 394:249-58. Consulted in April 2011.
- Lengh, CH, et al. *A novel dengue vaccine candidate that induces cross-neutralizing antibodies and memory immunity.* *Microbes and Infection.* 2009; 11(2):288-95. Consulted in April 2011.
- Hermida, L, et al. *A recombinant fusion protein containing the domain III of the dengue-2 envelope protein is immunogenic and protective in nonhuman primates.* *Vaccine.* 2006; 24(16):3165–71. Consulted in April 2011.
- Hombach, J, et al. *Scientific consultation on immunological correlates of protection induced by dengue vaccines.* Report from a meeting held at the World Health Organization 17–18 November 2005. *Vaccine.* Forthcoming 2007. Consulted in April 2011.
- Hombach, J. *Vaccines against dengue: a review of current candidate vaccines at advanced development stage* [Internet site]. Available from: PDF <http://www.pdvi.org/>. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health* 21(4), 2007. Accessed April 2011.
- Zambrano-Mora, B. *Investigación y Desarrollo Sanofi-Pasteur Latinoamérica, Montevideo Uruguay.* *Rev Biomed* Vol. 21, No. 3, septiembre-diciembre de 2010; 21:197-211 Este artículo está disponible en <http://www.revbiomed.uy.mx/pdf/rb102137.pdf>. Accessed April 2011.