



Arbovirosis emergentes y reemergentes transmitidas por *Aedes* en la Región de las Américas: implicaciones en materia de políticas de salud*

Marcos A. Espinal¹, Jon K. Andrus², Barbara Jauregui², Stephen Hull Waterman³, David Michael Morens⁴, Jose Ignacio Santos⁵, Olaf Horstick⁶, Lorraine Ayana Francis⁷ y Daniel Olson⁸

Forma de citar

(artículo original) Espinal MA, Andrus JK, Jauregui B, Hull Waterman S, Morens DM, Santos JI et al. Emerging and Reemerging *Aedes*-Transmitted Arbovirus Infections in the Region of the Americas: Implications for Health Policy. *Am J Public Health*. 2019:e1–e6. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2018.304849>

RESUMEN

El aumento en la incidencia y distribución geográfica de las arbovirosis constituye uno de los principales problemas de salud pública en la Región de las Américas. La incidencia del dengue ha experimentado una tendencia creciente en los últimos decenios en la Región, donde se ha pasado de una endemidad baja a hiperendemidad. También, la incidencia de la fiebre amarilla se ha intensificado en este período, y ha pasado de una actividad restringida a zonas selváticas a presentar brotes urbanos. El chikunguña comenzó a propagarse de forma pandémica en el 2005 a un ritmo sin precedentes y llegó al continente americano en el 2013. Al año siguiente, la infección por el virus del Zika irrumpió también en la Región con un brote explosivo acompañado de gravísimas anomalías congénitas y trastornos neurológicos, hasta convertirse en una de las mayores crisis de salud en los últimos años. La inadecuada vigilancia de las arbovirosis en la Región y la carencia de pruebas serológicas para diferenciar entre los distintos virus plantean retos considerables. Sigue habiendo pocas evidencias científicas en respaldo de las intervenciones de control de vectores. El manejo clínico sigue siendo la piedra angular del control de estas enfermedades. En la actualidad, solo están autorizadas en la Región de las Américas las vacunas contra la fiebre amarilla y contra el dengue, si bien hay varias vacunas experimentales en fase de investigación en ensayos clínicos. El Grupo Mundial de Expertos en Arbovirus ofrece en este artículo un panorama de los progresos, los retos y las recomendaciones sobre prevención y control de las arbovirosis en los países de la Región de las Américas.

La incidencia y distribución geográfica cada vez mayores de las arbovirosis o enfermedades por arbovirus (virus transmitidos por artrópodos) constituye uno de los principales problemas de salud pública en la Región de las Américas.^{1,2} Además de la reaparición del virus del dengue (DENV) y del virus de la fiebre amarilla (YFV), nuevos arbovirus patógenos antaño confinados a regiones específicas del mundo, como el virus del chikunguña (CHIKV) y el virus del Zika (ZIKV), han causado recientemente diversas pandemias con importante morbilidad.³⁻⁶

El dengue es una enfermedad causada por flavivirus y transmitida por mosquitos del género *Aedes*, superada tan solo por la malaria como causa de morbimortalidad transmitida por vectores. La incidencia del dengue ha registrado una tendencia creciente en los últimos decenios en la Región, donde ha pasado

* Traducción oficial al español efectuada por la Organización Panamericana de la Salud. En caso de discrepancia entre ambas versiones, prevalecerá la original (en inglés).

¹ Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud, Washington, DC., Estados Unidos

² George Washington University Milken Institute of Public Health, Washington, DC, Estados Unidos ✉ Jon K. Andrus, andrus@gwu.edu

³ Centers for Disease Control and Prevention, San Juan, Puerto Rico

⁴ National Institutes of Health, Bethesda, MD, Estados Unidos

⁵ Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México

⁶ Universidad de Heidelberg, Heidelberg, Baden-Württemberg, Alemania

⁷ Caribbean Public Health Agency, Puerto de España, Trinidad

⁸ Colorado School of Public Health, Aurora, CO, Estados Unidos

de una endemidad baja a hiperendemidad, con epidemias recurrentes aproximadamente cada 3 a 5 años.³

En el año 2010, se notificaron a la Organización Panamericana de la Salud (OPS) 1,7 millones de casos de dengue, lo que representa una tasa de incidencia de 174,6 casos por 100 000 habitantes.⁷ En el 2016 fueron 2,2 millones de casos notificados (220,0 casos por 100 000 habitantes),⁸ si bien la tasa fue menor en el 2017.⁸ Es probable que estas tasas subestimen en gran medida las cifras reales; las estimaciones de los estudios con modelos ascienden hasta 53,8 millones de infecciones por el DENV en América Latina y el Caribe en el 2010, incluidos 13,3 millones de infecciones sintomáticas: muy por encima, pues, de las cifras notificadas a la OPS.⁹

En el 2005, el CHIKV causó un brote en las islas Comoras, seguido de un brote más grande en la India, con más de un millón de casos e importantes secuelas osteomusculares postinfecciosas. Con posterioridad, el virus se propagó de forma pandémica a un ritmo sin precedentes y llegó en el 2013 a la Región de las Américas, donde causó rápidamente más de 1,3 millones de infecciones notificadas en más de 43 países.^{2,10} La tasa de incidencia llegó a ser hasta de 137,1 infecciones por 1000 años-persona en los niños nicaragüenses durante el momento culminante de la epidemia.¹¹

El ZIKV, como el CHIKV, no había circulado antes en el continente americano, y dio lugar a un brote explosivo en la Región: se identificó primero en la Isla de Pascua (Chile) en el 2014, después en el nordeste de Brasil en el 2015 y, finalmente, se difundió por toda América. A fines del 2015, la infección por el ZIKV se había convertido en una de las mayores crisis mundiales de salud en los últimos años, asociada a gravísimas anomalías congénitas como la microcefalia (figura 1), el síndrome de Guillain-Barré y otros trastornos neurológicos, y con capacidad para diseminarse por contacto sexual.^{6,12-16} Para fines del 2016, la transmisión del ZIKV se había propagado a 48 países y territorios de la Región de las Américas, con 707 133 casos notificados en total. Es probable que estas estimaciones subestimen también en gran medida las cifras reales, puesto que el procedimiento de notificación es pasivo y, por consiguiente, no recoge los casos asintomáticos.^{17,18}

FIGURA 1. Madre brasileña y su bebé con microcefalia, consecuencia de una infección intrauterina por el virus del Zika: Recife (Brasil), 2016



Fuente: cortesía de la Organización Panamericana de la Salud. Reproducida con autorización.

Durante decenios, el YFV persistió en la Región de las Américas en forma de ciclos selváticos de transmisión. A partir de 1997 se intensificó su circulación en Brasil y países vecinos. En el 2008, Asunción (Paraguay) presenció su primer brote urbano de fiebre amarilla, que representó casi un 50% de todos los casos de fiebre amarilla notificados ese año en toda la Región.¹⁹ Durante los treinta últimos años, la actividad del YFV había estado restringida a una zona de enzooticidad compartida por Bolivia, Brasil, Colombia, Ecuador, Guyana, Guyana Francesa, Panamá, Perú, Suriname, Trinidad y Tabago, y Venezuela. Desde fines del 2007, la Región ha experimentado una intensa circulación del YFV, con epizootias extensas y brotes humanos secundarios. La zona endémica se ha ampliado para incluir Paraguay y el norte de Argentina, con detección de epizootias y casos humanos en el 2008.⁴ La fiebre amarilla sigue planteando un problema considerable de salud pública para estos trece países de la Región.¹⁹

La reciente aparición de los ZIKV y del CHIKV en el 2016 creó una situación sin precedentes: la circulación simultánea de cuatro arbovirus humanos importantes transmitidos por un mismo mosquito, principalmente *Aedes aegypti*, en el mismo tiempo y lugar. Las intensas y prolongadas temporadas de lluvias, unidas a un aumento de 2 °C en la temperatura media, probablemente contribuyeron también a una abundancia de mosquitos vectores.^{4,20} La deforestación se ha asociado a brotes de fiebre amarilla y de zika. La migración de poblaciones no vacunadas a zonas endémicas ha sido también un factor clave en la reaparición de la fiebre amarilla en América del Sur.^{4,20}

VIGILANCIA

Actualmente, la insuficiente y desigual vigilancia en la Región de las Américas, unida a la carencia de pruebas serológicas que permitan diferenciar de forma coherente entre flavivirus estrechamente emparentados, plantea dificultades considerables para responder de forma adecuada a estas enfermedades.²¹

Limitaciones de los sistemas existentes y justificación

Los sistemas existentes de vigilancia de los arbovirus tienen diversas limitaciones, como los problemas intrínsecos de la vigilancia pasiva, la falta de estructura organizativa e integración en el seno de los sistemas existentes, y la capacidad insuficiente de los laboratorios.

La mayor parte de los países de la Región recopilan los datos clínicos y analíticos de arbovirosis mediante un sistema pasivo de notificación voluntaria de casos, a partir de cuadros sindrómicos de fiebre y erupción cutánea, en el seno de los sistemas de atención de salud. La mayor parte de los laboratorios nacionales tienen acceso a pruebas de diagnóstico serológico y molecular para los arbovirus patógenos existentes, pero son menos los que tienen capacidad de secuenciación y genotipificación para identificar nuevos virus patógenos, genotipos y brotes emergentes. Existen redes regionales de laboratorios para facilitar apoyo logístico, conocimientos técnicos especializados y el intercambio de datos, como la Red de Laboratorios de Diagnóstico de Arbovirus (RELDA) de la OPS.²²

Varían también los sistemas de notificación, análisis de datos e intercambio de datos. Aunque muchos países requieren la notificación obligatoria de todas las arbovirosis, a menudo no se lleva a cabo, especialmente en el sector privado. Muchos

países publican sistemáticamente las cifras de casos sospechosos y confirmados de arbovirosis, pero la calidad de estos informes, así como el momento oportuno de su publicación, son muy variables. La Plataforma de Información en Salud de las Américas (PLISA) de la OPS es un sistema electrónico de notificación voluntaria en tiempo real que facilita la rápida notificación de datos en la Región.²³

Los sistemas existentes de vigilancia, como la vigilancia sindrómica, la vigilancia basada en laboratorios y otros (p. ej., basados en autopsias, en profesionales clínicos o en eventos), con frecuencia no están integrados, lo cual limita su capacidad para vincular los datos pertinentes y aprovechar al máximo los recursos existentes.

En un contexto de recursos limitados, existe el riesgo de que los sistemas de vigilancia se centren especialmente en las arbovirosis actuales y no dediquen recursos suficientes a identificar arbovirus patógenos nuevos o emergentes.

La reactividad cruzada de las pruebas serológicas para flavivirus (sobre todo entre el DENV y el ZIKV) dificulta su interpretación. La existencia de numerosas pruebas de diagnóstico rápido de diversa calidad dificulta la interpretación de laboratorio, especialmente en un contexto epidemiológico cambiante con respecto a las arbovirosis. La atención insuficiente a los aspectos logísticos del transporte de muestras y su posterior análisis conduce a retrasos en la disponibilidad y comunicación de los resultados. Muchos laboratorios no realizan pruebas *post mortem*.

Estas limitaciones en el desempeño de los sistemas existentes de laboratorio se hicieron aún más evidentes durante la irrupción de nuevos virus patógenos en la región, como el ZIKV.

Métodos diagnósticos para la vigilancia epidemiológica

Dadas las dificultades que entraña el diagnóstico clínico diferencial entre el dengue, el zika y el chikunguña, el Consejo Directivo de la OPS propuso en el 2016 a sus Estados Miembros una estrategia para la vigilancia integral de las enfermedades arbovirales. Esta estrategia se basa en la coordinación y refuerzo de la vigilancia epidemiológica, el control integrado de vectores y el diagnóstico de laboratorio.²⁴

El diagnóstico clínico diferencial entre el dengue, el zika y el chikunguña es complicado y pone de relieve la importancia de las pruebas diagnósticas de laboratorio. Las pruebas de detección de anticuerpos permiten distinguir entre los alfavirus (p. ej., CHIKV, de la encefalomielitis equina venezolana, de Mayaro y del río Ross) y los flavivirus (p. ej., DENV, ZIKV, YFV, del virus Nilo Occidental y del virus de la encefalitis japonesa). No obstante, debido a la exposición anterior a flavivirus emparentados y a la amplia reactividad cruzada entre flavivirus, las pruebas serológicas como el ensayo de inmunoadsorción (ELISA) para la detección de inmunoglobulina IgM (IgM) y los análisis de neutralización no son confiables en muchas situaciones para distinguir entre flavivirus.

Las pruebas diagnósticas más confiables son pruebas de ácido nucleico como la reacción en cadena de la polimerasa con retrotranscriptasa (RT-PCR) y el ELISA para glucoproteína 1 no estructural. Este último detecta infecciones en la fase aguda. En la actualidad solo está comercializado el ELISA para glucoproteína 1 no estructural, y únicamente para la detección del DENV.²⁵

Hasta hace una década, el ELISA para IgM era el método de elección para el diagnóstico de la fiebre amarilla. Sin embargo,

la reactividad cruzada entre flavivirus constituye nuevamente una importante limitación. En las zonas endémicas es muy frecuente la inmunidad a otros flavivirus, y algunos pacientes con dengue grave presentan las manifestaciones clínicas de la fiebre amarilla. Además, la IgM puede persistir durante meses y, por consiguiente, no es un marcador confiable de infección reciente por el YFV. El desarrollo de métodos de diagnóstico molecular ha mejorado de modo considerable el diagnóstico de la fiebre amarilla y la capacidad de distinguir entre las infecciones graves causadas por el virus natural y la cepa de la vacuna 17D.²⁶

MANEJO INTEGRADO DE CASOS Y CONTROL DE VECTORES

La respuesta a las arbovirosis transmitidas por *Aedes* puede beneficiarse de un enfoque integrado del manejo de casos y el control de vectores. Es preciso combinar recursos y tareas como el agua, saneamiento e higiene; la salud materna, neonatal e infantil; así como la atención integrada a las enfermedades prevalentes de la infancia, entre otros, para conseguir soluciones más eficaces y a tiempo.^{27,28}

Manejo de casos

Son frecuentes las infecciones asintomáticas por arbovirus. Los casos sintomáticos son a menudo leves y se resuelven espontáneamente al cabo de una o dos semanas. Sin embargo, algunas infecciones arbovirales causan fiebre alta, hemorragia, meningitis, encefalitis, hepatitis u otras consecuencias clínicas graves e incluso la muerte, por lo que representan una carga clínica y socioeconómica considerable.²⁹ El diagnóstico clínico es complicado, los pródromos son similares, y no se han determinado aún la sensibilidad ni la especificidad de los algoritmos clínicos para distinguir entre infecciones causadas por CHIKV, DENV, YFV y ZIKV.³⁰ Como ya hemos mencionado, el diagnóstico serológico puede verse dificultado por la reactividad cruzada entre virus emparentados.

A falta de antivirales específicos, el tratamiento de los casos de arbovirosis es sintomático y de soporte. El objetivo es prevenir la mortalidad mediante control de las hemorragias y el choque circulatorio, y tratamiento de las posibles reagudizaciones de enfermedades subyacentes. En las zonas con endemicidad de arbovirosis transmitidas por *Aedes*, los casos deben vigilarse hasta su estabilización clínica.³¹

En varios estudios recientes se han abordado posibles opciones terapéuticas como el uso de antivirales tradicionales, la síntesis de fármacos de diseño, el tamizaje informático y el tamizaje analítico ultrarrápido en busca de fármacos ya existentes con posible eficacia, así como el uso de ácidos nucleicos, anticuerpos monoclonales terapéuticos y fármacos dirigidos contra proteínas específicas de las células hospedadoras.² Sin embargo, ninguno de ellos se recomienda de forma sistemática, y están aún pendientes de más investigación.

Control de vectores

El número de especies de artrópodos potencialmente capaces de transmitir los arbovirus es enorme, pero dos especies de mosquitos (*Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*) son los vectores más importantes para los arbovirus que infectan a seres humanos en la Región de las Américas. *A. aegypti* es un mosquito

primordialmente urbano, peridomiciliario y de interior que constituye el vector principal para los DENV, CHIKV, ZIKV y el YFV. *A. albopictus* es un vector secundario para estos virus patógenos, pero tiene un ámbito geográfico de distribución más extenso que *A. aegypti* y, por lo tanto, puede desempeñar una función importante en la transmisión de los arbovirus en algunas regiones.^{32,33}

Los resultados iniciales de secuenciación genómica indican que los mosquitos son portadores de un gran número de virus tanto conocidos como desconocidos que infectan a los seres humanos; debido a su elevada tasa de mutación, cabe la posibilidad de que surjan muchos nuevos arbovirus patógenos. Por consiguiente, el control de vectores desempeña un papel potencialmente predominante en el contexto del control de los arbovirus, como sucede con la estrategia de control integrado de vectores de la Organización Mundial de la Salud (OMS).³⁴

Los métodos antivectoriales para el control de *Aedes* pueden dividirse a grandes rasgos en biológicos, químicos y ambientales.³⁵ Entre los métodos biológicos cabe mencionar *Bacillus thuringiensis israelensis* (Bti), peces larvívoros y copépodos para acabar con las etapas larvianas. El uso de bacterias del género *Wolbachia*, mosquitos genéticamente modificados y mosquitos modificados por la técnica de los insectos en estériles están actualmente fase de evaluación para su uso en salud pública.³⁶ Entre los métodos químicos cabe mencionar los insecticidas para fumigaciones de acción residual, como la fumigación peridomiciliaria o intradomiciliaria (incluida la fumigación de interiores con insecticidas de acción residual); los materiales, cortinas o mosquiteros tratados con insecticidas de acción prolongada, generalmente dirigidos contra los mosquitos adultos; y los larvicidas para luchar contra las etapas larvianas. Los métodos ambientales van dirigidos contra los lugares de reproducción; por ejemplo, mediante vaciado de recipientes con agua, gestión de residuos, provisión de agua corriente o barreras físicas, mosquiteros para ventanas y tapas para recipientes con agua. La participación de la comunidad se considera crucial para cualquier estrategia de control de vectores.³⁷

Recientemente se ha recomendado en un manual de la OMS el uso de la planificación de contingencias, con un algoritmo para predecir y detectar los brotes de dengue.³⁸ Aunque la erradicación mundial de los mosquitos vectores no sea posible, el control sistemático de vectores y las operaciones de emergencia sí pueden reducir de modo considerable las poblaciones de vectores.³⁵ En muchos países, no obstante, el control integrado de vectores está escasamente implantado.^{39,40} Para un enfoque integrado, combinar diferentes métodos de control vectorial siguiendo el concepto del control integrado de vectores requiere evaluar primeramente las enfermedades y vectores específicos que se pretende abordar.^{41,42} Pese a todo, casi siempre se incluye el uso de métodos químicos, en especial la fumigación de interiores con insecticidas de acción residual y los mosquiteros y otros materiales tratados con insecticidas. Pueden usarse también métodos biológicos y ambientales. En general, la eficacia del control de vectores, en cuanto a prevención primaria de la transmisión, se ha evaluado para el dengue, pero sigue siendo objeto de controversia.^{36,43}

VACUNAS CONTRA ARBOVIRUS TRANSMITIDOS POR AEDES

Debido a las dificultades ya descritas en relación con el control de vectores, es muy posible que las vacunas lleguen a ser

los medios más eficientes para el control y la prevención de las arbovirosis transmitidas por *Aedes*. Actualmente existen solo dos vacunas autorizadas contra los arbovirus emergentes y reemergentes en la Región de las Américas: la vacuna anti-amarilla atenuada 17D (contra la fiebre amarilla) y, recientemente autorizada, una vacuna quimérica tetravalente atenuada contra el dengue derivada de la vacuna anti-amarilla (CYD-TVD). No hay todavía ninguna vacuna autorizada contra el zika ni contra el chikunguña, pero sí varias vacunas experimentales en diferentes fases de investigación en ensayos clínicos.

Vacunas anti-amarillas

La vacuna anti-amarilla 17D desarrollada en 1936 con virus vivos atenuados de la fiebre amarilla es una de las vacunas elaboradas con microbios vivos más antigua que sigue en uso.⁴⁴ Se utiliza ampliamente para la prevención de la fiebre amarilla en los viajeros, para la inmunización ordinaria de los lactantes en las zonas con endemidad y en respuesta a emergencias en caso de brote epidémico. Se distribuyen anualmente entre 20 y 60 millones de dosis.²⁶

La vacuna 17D genera una rápida y muy intensa respuesta inmunitaria adaptativa que dura básicamente de por vida.

Los vacunólogos han aprovechado la vacuna 17D como vector para genes extraños,²⁶ que es un ámbito muy prometedor para seguir investigando.

Se han descrito dos tipos de eventos adversos graves en asociación temporal con la vacuna contra la fiebre amarilla 17D: por afectación neurotrópica y viscerotrópica; ambos, por suerte, muy infrecuentes. La enfermedad neurotrópica asociada a la vacuna anti-amarilla se manifiesta en más de la mitad de los casos como meningitis o encefalitis, y el resto presenta signos clínicos o radiológicos de síndrome de Guillain-Barré o encefalomielitis aguda diseminada. Los eventos adversos neurotrópicos se dan entre 0,2 (Europa) y 0,8 (Estados Unidos) casos por 100 000 personas vacunadas; la mayoría de los casos son en lactantes menores de 7 meses. En 1960 se recomendó la contraindicación de la vacuna en los lactantes hasta los 6 meses de edad.²⁶ Recientemente se ha documentado la transmisión del virus 17D de la fiebre amarilla, con enfermedad neurotrópica resultante asociada a la vacuna anti-amarilla, en tres recién nacidos amamantados por madres vacunadas hacía poco.²⁶

En el 2001 se describieron siete casos (seis de ellos mortales) de enfermedad viscerotrópica con insuficiencia multiorgánica aguda causados por el virus 17D, semejantes a los casos causados por el virus natural de la fiebre amarilla. En los diez años siguientes se registraron 65 casos en total, con una tasa alta de letalidad, del 63%.

Por fortuna, la enfermedad neurotrópica asociada a la vacuna anti-amarilla sigue siendo rara. El riesgo aumenta con la edad, hasta llegar a ser de 1,0 a 2,3 casos por 100 000 en los mayores de 60 años vacunados, y está asociado al deterioro de la inmunidad. Aunque la tasa de notificación es mayor en las personas mayores, también se han descrito enfermedades graves y muertes en personas más jóvenes y en mujeres en edad fecunda.²⁶

Los países en la Región de las Américas siguen las recomendaciones del Grupo Técnico Asesor de la OPS para prevenir y controlar la fiebre amarilla en la Región; a saber: 1) introducción universal de la vacuna anti-amarilla en los programas nacionales de vacunación para los niños de 1 año en países con transmisión endémica; 2) campañas preventivas de vacunación

durante los períodos interepidémicos para los menores de 2 años que vivan en zonas con enzooticidad; 3) campañas de vacunación en respuesta a brotes epidémicos o epizootias; y 4) vacunación de quienes viajen a zonas con riesgo de transmisión del YFV.⁴⁵

Desafortunadamente, la disponibilidad limitada de la vacuna no permite a los países implantar plenamente estas recomendaciones. La cobertura vacunal en los niños de 1 año es aproximadamente del 70% en la Región. Los recientes brotes epidémicos de fiebre amarilla en Angola y la República Democrática del Congo agotaron las reservas mundiales de la vacuna, lo cual puso de relieve las dificultades para mantener el suministro.

Para hacer frente a la escasez, con arreglo a los datos existentes publicados, los expertos han recomendado las dosis fraccionadas para administrar volúmenes reducidos de las vacunas.^{46,47}

Vacunas contra el dengue

El desarrollo de vacunas contra el dengue constituye uno de los retos más complejos en vacunología, complicado por dos cuestiones principales. En primer lugar, el DENV abarca cuatro serotipos antigénicamente diferenciados, con varios genotipos dentro de cada serotipo. La infección por un serotipo confiere en general inmunidad de por vida frente al serotipo infectante, pero solo protección cruzada transitoria frente a los serotipos heterólogos. Una infección secundaria amplía la inmunidad por reactividad cruzada y hace que sean poco habituales las infecciones sintomáticas por un tercer serotipo del DENV. Sin embargo, ha sido muy difícil inducir protección frente a los cuatro serotipos del virus con una sola vacuna. En segundo lugar, las manifestaciones graves del dengue son más frecuentes en las infecciones secundarias. Se ha propuesto la potenciación dependiente de anticuerpos como un mecanismo que podría explicar esta presentación más grave del dengue en las infecciones secundarias. Durante la potenciación dependiente de anticuerpos, los anticuerpos con reactividad cruzada, pero no neutralizantes, derivados de la infección primaria por un serotipo de DENV heterólogo potencian la entrada y replicación de las partículas virales en las células inmunitarias, especialmente macrófagos, y dan lugar a elevadas concentraciones del virus en la sangre y, en consecuencia, una enfermedad más grave con ocasión de una segunda infección por DENV. En consecuencia, una vacuna contra el dengue entraña un aumento potencial del riesgo de padecer una enfermedad más grave en las personas sin exposición previa al DENV, a menos que la vacuna genere una inmunidad protectora y duradera frente a todos los serotipos.⁴⁸

En la actualidad hay múltiples vacunas experimentales en fase de desarrollo clínico y una vacuna, CYD-TDV (Dengvaxia), recientemente autorizada en 19 países (entre ellos, México, Brasil, El Salvador y Paraguay). Dengvaxia es una combinación tetravalente de cuatro virus atenuados quiméricos monovalentes que ofrecen protección suficiente frente a DENV3 y DENV4, protección moderada frente a DENV1 y protección insuficiente frente a DENV2.⁴⁹⁻⁵¹

En el 2011, la vacuna se investigó en ensayos clínicos de fase III en los que participaron más de 30 000 personas de diez países de Asia y América Latina en los que el dengue es endémico. Los datos agrupados ponen de manifiesto una eficacia del 59,2% frente a todos los casos de dengue diagnosticados clínicamente,

y una eficacia del 76,9% frente al dengue grave un año después de haber recibido un esquema de vacunación en tres dosis. En mayo del 2016, el Grupo Técnico Asesor de la OPS concluyó que los datos de inocuidad y de eficacia eran insuficientes para recomendar la introducción de la vacuna contra el dengue en los programas nacionales de vacunación sistemática de la Región.⁵² En noviembre del 2017, el fabricante de la vacuna anunció los resultados de un estudio que revela mayor incidencia de casos hospitalizados con dengue grave en los niños de 2 a 5 años sin exposición previa al DENV.⁵³⁻⁵⁵ Sobre la base de estos resultados, el Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico sobre Inmunización (SAGE) de la OMS recomendó en abril del 2018 determinar mediante pruebas serológicas el estado de inmunidad frente al DENV antes de administrar la vacuna y evitar la vacunación de las personas sin exposición previa al DENV.⁵⁶

Otras dos vacunas atenuadas contra el dengue se están investigando en ensayos de fase III, y algunas más, como una vacuna inactivada purificada, en ensayos de fase I. Además, se están usando cepas atenuadas del DENV como cepas inmunógenas en el modelo de infección por DENV humano, que prometen mucho de cara a posibles ensayos clínicos de fase III.⁵³ Varias vacunas basadas en subunidades apuntan a la proteína E del DENV como antígeno principal.⁵³ La investigación con vacunas de origen vegetal podría revolucionar el modo en que se producen las vacunas si se demuestra su eficacia.⁵⁷

Otras vacunas antiarbovirales

Vacunas anti-Zika en proyecto. El desarrollo de vacunas anti-Zika se ha beneficiado de la ventaja que ha proporcionado la investigación con el virus del dengue. Del mismo modo que este, el ZIKV también plantea algunas dificultades de inmunología humana para el desarrollo de vacunas. En muchas zonas afectadas por el ZIKV, la seropositividad para DENV es muy elevada. Aunque la secuencia genética de la proteína de la envoltura del ZIKV difiere en un 41-46% de la del DENV, algunos expertos sostienen que los datos parecen indicar que la reactividad cruzada entre DENV y ZIKV puede ocasionar una potenciación (dependiente de anticuerpos) de la infección en las personas con exposición previa a DENV que posteriormente pasan a estar infectadas por el ZIKV.⁵⁸ Se están investigando varias plataformas vacunales con vistas al desarrollo de vacunas anti-Zika. Las primeras vacunas experimentales, algunas de las cuales están ya en la fase I y II de investigación en el ser humano, han obtenido resultados prometedores en los estudios preclínicos.⁵⁹ Uno de los retos futuros para el desarrollo de vacunas contra el ZIKV es disponer de casos suficientes para poder llevar a cabo con éxito ensayos clínicos de fase III.

Vacunas contra el chikunguña en proyecto. Tras la reaparición del CHIKV en el 2004 hubo un renovado interés por desarrollar una vacuna. Se han explorado diversas posibilidades, como partículas similares a virus, vacunas de subunidades, vacunas vectorizadas o quiméricas, vacunas de ácido nucleico y vacunas con virus vivos atenuados. Una dificultad importante estriba en que se están usando numerosas cepas virales diferentes, distintos modelos animales con diferentes vías tanto de vacunación como de provocación, y diferentes métodos para evaluar la eficacia experimental.²

RECOMENDACIONES

En junio del 2018, la Escuela de Salud Pública del Instituto Milken de la Universidad George Washington convocó un Grupo Mundial de Expertos en Arbovirus con participación de destacados especialistas internacionales y regionales de la OPS, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos y el Centro para la Salud Mundial de la Universidad de Colorado, entre otros, con el fin de debatir los retos actuales en relación con las arbovirosis transmitidas por *Aedes* en la Región de las Américas. Este Grupo Mundial de Expertos en Arbovirus formuló las siguientes recomendaciones técnicas con la prioridad máxima de prevenir la morbilidad y mortalidad innecesarias de las arbovirosis: los casos deben detectarse de manera temprana para que las intervenciones esenciales, tanto clínicas como de salud pública, puedan ejecutarse en el momento oportuno. Para ello, será fundamental mejorar los siguientes aspectos: medios de diagnóstico y capacidad de los laboratorios, notificación y manejo de casos, sistema integrado de vigilancia con énfasis en la calidad de los datos, y comunicación con las comunidades para reducir al mínimo las exposiciones. Asimismo, será esencial la investigación, incluida aquella para desarrollar nuevas vacunas y mejorar las pruebas diagnósticas, así como la investigación operativa sobre mejores prácticas como el control de vectores en el seno de un enfoque integrado y la vacunación para alcanzar elevadas tasas de cobertura en las comunidades con mayor riesgo.

Contribución de los autores. M. A. Espinal y J. K. Andrus concibieron y redactaron el artículo de forma conjunta. B. Jauregui compiló las referencias recomendadas y ayudó en la preparación de la versión preliminar. D. Olson contribuyó con contenido sustancial, revisó de forma exhaustiva el texto y aportó más referencias. S. H. Waterman, D. M. Morens, J. I. Santos y L. A. Francis contribuyeron con contenido, revisión del texto y referencias. O. Horstick fue el principal experto y colaborador para la sección sobre control de vectores.

Conflicto de intereses. En el 2018, D. Olson actuó como consultor en una reunión asesora de Sanofi Pasteur en relación con su vacuna CYD-TDV (Dengvaxia) contra el dengue. Ninguno de los demás autores tiene conflicto alguno de intereses que declarar.

Protección de las personas participantes. No fue necesario aprobar ningún protocolo porque no se llevó a cabo ningún estudio de investigación con seres humanos.

Declaración: Las opiniones expresadas en este manuscrito son responsabilidad de los autores y no reflejan necesariamente los criterios ni la política de la RPSP/PAJPH y/o de la OPS.

Agradecimientos. A Toni Fauci y Lynn Goldman, decana del George Washington University Milken Institute of Public Health, por sus contribuciones durante las actas de la reunión; al Global Arbovirus Group of Experts, por su apoyo, análisis y consenso sobre las recomendaciones que se proporcionan en este artículo, y a Halley Petersen-Jobsis por su apoyo administrativo en la ejecución de este proyecto.

Los miembros del Grupo Mundial de Expertos en Arbovirus son Sylvain Aldighieri, Jefe de Alerta y Respuesta ante Epidemias y Manejo de Zika, Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS); Jon K. Andrus, Profesor adjunto del George Washington University Milken Institute of Public Health; Edwin Asturias, Profesor asociado de enfermedades infecciosas y pediatría, University of Colorado; Juliet Bryant, experta en arbovirus, Fondation Mérieux, Lyon, Francia; Jose Cassio de Moraes, Profesor adjunto, Facultad de Medicina de la Santa Casa de São Paulo, Brasil; Jose Esparza Bracho, Profesor adjunto, University of Maryland School of Medicine; Marcos A. Espinal, Director del Departamento de Enfermedades Transmisibles y Análisis de la Salud, OPS/OMS; Peter Figueroa, Profesor de salud pública, epidemiología y VIH/sida, University of the West Indies, Kingston, Jamaica; Lorraine Ayana Francis, Oficial técnico de Respuesta ante Emergencias y Enfermedades Transmisibles, Caribbean Public Health Agency; Eduardo Gotuzzo, Director del Instituto de Medicina Tropical y Enfermedades Infecciosas Alexander von Humboldt, Universidad Cayetano Heredia, Lima, Perú; Akira Homma, Director de Bio-Manguinhos, Fiocruz, Brasil; Olaf Horstick, Director de la Unidad de Docencia del Instituto de Salud Pública, Hospital Universitario de Heidelberg, Alemania; Dan Olson, pediatra, Children's Hospital of Colorado, Colorado University; David Morens, Asesor científico senior, National Institutes of Health; Lyle Petersen, Director de la División de Enfermedades Transmitidas por Vectores, Centers for Disease Control and Prevention; Ann Powers, Jefa del Laboratorio de Alfavirus, División de Enfermedades Transmitidas por Vectores, Centers for Disease Control and Prevention; Alba María Roperó Alvarez, Asesora regional de vacunación contra la fiebre amarilla, OPS/OMS; Cuauhtemoc Ruiz Matus, Jefe de la Unidad de Inmunización Integral de la Familia, OPS/OMS; José Ignacio Santos, Profesor de la Unidad de Medicina Experimental, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México; Carlos Torres, pediatra e infectólogo, Hospital de Niños de Bogotá, Bogotá, Colombia; Pedro Vasconcelos, Jefe del Instituto de Ciencia y Tecnología contra las Fiebres Hemorrágicas Virales de Brasil, Brasil; Linda Venczel, Directora del Programa de Seguridad en Salud Mundial, PATH; y Steve Waterman, Jefe del Área de Dengue, División de Enfermedades transmitidas por Vectores, Centers for Disease Control and Prevention.

REFERENCIAS

1. Fauci AS, Morens DM. Zika virus in the Americas—yet another arbovirus threat. *N Engl J Med*. 2016;374(7):601–604.
2. Powers AM. Vaccine and therapeutic options to control Chikungunya virus. *Clin Microbiol Rev*. 2017;31(1):e00104–16.
3. San Martín JL, Brathwaite O, Zambrano B, et al. The epidemiology of dengue in the Americas over the last three decades: a worrisome reality. *Am J Trop Med Hyg*. 2010;82(1):128–135.
4. Hamrick PN, Aldighieri S, Machado G, et al. Geographic patterns and environmental factors associated with human yellow fever presence in the Americas. *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(9):e0005897.
5. Paixão ES, Teixeira MG, Rodrigues LC. Zika, Chikungunya and dengue: the causes and threats of new and re-emerging arboviral diseases. *BMJ Glob Health*. 2018; 3(suppl 1):e000530.

6. Hoen B, Schaub B, Funk AL, et al. Pregnancy outcomes after ZIKV infection in French territories in the Americas. *N Engl J Med*. 2018;378(11):985–994.
7. Organización Panamericana de la salud. Number of reported cases of dengue and severe dengue (DS) in the Americas, by country: figures for 2010. 2011. Disponible en: http://www1.paho.org/hq/dmdocuments/2011/dengue_cases_2010_May_20.pdf. Consultado el 4 de agosto del 2018.
8. Organización Panamericana de la Salud. Number of reported cases of dengue and severe dengue (SD) in the Americas, by country: figures for 2016. 2017. Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2016/2016-cha-dengue-cases-jan-26-ew-52.pdf>. Consultado el 4 de agosto del 2018.
9. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 2013;496(7446): 504–507.
10. Espinal M. Chikunguña: primera arbovirosis emergente en el siglo XXI en las Américas. *Rev Panam Salud Publica*. 2017;41:e108.
11. Gordon A, Gresh L, Ojeda S, et al. Differences in transmission and disease severity between two successive waves of Chikungunya. *Clin Infect Dis*. 2018; 67(11):1760–1767.
12. Brasil P, Pereira JP Jr, Moreira ME, et al. Zika virus infection in pregnant women in Rio de Janeiro. *N Engl J Med*. 2016;375(24):2321–2334.
13. Honein MA, Dawson AL, Petersen EE, et al. Birth defects among fetuses and infants of US women with evidence of possible Zika virus infection during pregnancy. *JAMA*. 2017;317(1):59–68.
14. Krow-Lucal ER, de Andrade MR, Cananéia JNA, et al. Association and birth prevalence of microcephaly attributable to Zika virus infection among infants in Paraíba, Brazil, in 2015–16: a case–control study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018;2(3):205–213.
15. de Oliveira WK, Carmo EH, Henriques CM, et al. Zika virus infection and associated neurologic disorders in Brazil. *N Engl J Med*. 2017;376(16):1591–1593.
16. de Araújo TVB, Ximenes RAA, Miranda-Filho DB, et al. Association between microcephaly, Zika virus infection, and other risk factors in Brazil: final report of a case–control study. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(3):328–336.
17. Ikejezie J, Shapiro CN, Kim J, et al. Zika virus transmission—Region of the Americas, May 15, 2015–December 15, 2016. *Am J Transplant*. 2017;17(6):1681–1686.
18. Etienne C, Santos TD, Espinal MA. Keynote address (November 2016): Zika virus disease in the Americas: a storm in the making. *Am J Trop Med Hyg*. 2017;97(1):16–18.
19. Andrus JK, Roper AM, Ghisays G, Romero S, Jauregui B, Matus CR. Yellow Fever and Health Diplomacy: International Efforts to Stop the Urban Yellow Fever Outbreak in Paraguay. *Negotiating and Navigating Global Health: Case Studies in Global Health Diplomacy*. Singapore: World Scientific Publishing Company; 2012:391–403.
20. Vasconcelos PF, Costa Z, Travassos da Rosa E, et al. Epidemic of jungle yellow fever in Brazil, 2000: implications of climatic alterations in disease spread. *J Med Virol*. 2001;65(3):598–604.
21. Liang G, Gao X, Gould EA. Factors responsible for the emergence of arboviruses; strategies, challenges and limitations for their control. *Emerg Microbes Infect*. 2015;4(3):e18.
22. Organización Panamericana de la Salud. Red de Laboratorios de Diagnóstico de Arbovirus de las Américas (RELDA). Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=4497:the-arbovirus-diagnosis-laboratory-network-of-the-americas-relda&Itemid=39306&lang=es. Consultado el 4 de agosto del 2018.
23. Organización Panamericana de la Salud. PLISA: Plataforma de Información en Salud para las Américas. Disponible en: <http://www.paho.org/data/index.php/es/>. Consultado el 4 de agosto del 2018.
24. Organización Panamericana de la Salud. 55.º Consejo Directivo, 68.ª sesión del Comité Regional de la OMS para las Américas. Estrategia para la prevención y el control de las enfermedades arbovirales (documento CD55/16). Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud; 2016: 34–37.
25. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Dengue—laboratory guidance and diagnostic testing. 2017. Disponible en: <https://www.cdc.gov/dengue/clinicallab/laboratory.html>. Consultado el 1 de junio del 2018.
26. Monath TP, Vasconcelos PF. Yellow fever. *J Clin Virol*. 2015;64:160–173.
27. Tofail F, Fernald LC, Das KK, et al. Effect of water quality, sanitation, hand washing, and nutritional interventions on child development in rural Bangladesh (WASH Benefits Bangladesh): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet Child Adolesc Health*. 2018;2(4):255–268.
28. Null C, Stewart CP, Pickering AJ, et al. Effects of water quality, sanitation, handwashing, and nutritional interventions on diarrhoea and child growth in rural Kenya: a cluster-randomised controlled trial. *Lancet Glob Health*. 2018;6(3):e316–e329.
29. Gould EA, Solomon T. Pathogenic flaviviruses. *Lancet*. 2008;371(9611):500–509.
30. Ios S, Mallet HP, Leparç Goffart I, Gauthier V, Cardoso T, Herida M. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Med Mal Infect*. 2014; 44(7):302–307.
31. Organización Panamericana de la Salud. Dengue: Guidelines for Patient Care in the Region of the Americas. 2nd ed. Washington DC: Organización Panamericana de la Salud; 2016.
32. Gubler DJ. Dengue, urbanization and globalization: the unholy trinity of the 21(st) century. *Trop Med Health*. 2011; 39(4, suppl):3–11.
33. Kraemer MU, Sinka ME, Duda KA, et al. The global distribution of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Ae. albopictus*. *Elife*. 2015;4:e08347.
34. Organización Mundial de la Salud. 27.ª Asamblea Mundial de la Salud. Resolución WHA27.57 expanded programme on immunization. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 1974. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/92778>. Consultada el 17 de abril del 2017.
35. Organización Mundial de la Salud. Dengue: Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control: New Edition. Ginebra: Organización Mundial de la salud; 2009. Report no. 9789241547871.
36. Horstick O, Boyce R, Runge-Ranzinger S. Dengue vector control: assessing what works? *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2017;48:181–195.
37. Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clin Microbiol Rev*. 1998;11(3):480–496.
38. Organización Mundial de la Salud. Technical Handbook for Dengue Surveillance, Outbreak Prediction/Detection and Outbreak Response. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016.
39. Horstick O, Runge-Ranzinger S, Nathan MB, Kroeger A. Dengue vector-control services: how do they work? A systematic literature review and country case studies. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2010;104(6):379–386.
40. Pilger D, De Maesschalck M, Horstick O, San Martin JL. Dengue outbreak response: documented effective interventions and evidence gaps. *TropIKA*. 2010;1(1):1–12. Available at: http://journal.tropika.net/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2078-86062010000100002&lng=en. Accessed August 4, 2018.
41. Horstick O, Runge-Ranzinger S. Protection of the house against Chagas disease, dengue, leishmaniasis, and lymphatic filariasis: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(5):e147–e158.
42. Achee NL, Gould F, Perkins TA, et al. A critical assessment of vector control for dengue prevention. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(5):e0003655.
43. Bowman LR, Donegan S, McCall PJ. Is dengue vector control deficient in effectiveness or evidence?: Systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(3):e0004551.
44. Theiler M, Smith HH. The use of yellow fever virus modified by in vitro cultivation for human immunization. *J Exp Med*. 1937;65(6):787–800.
45. Organización Panamericana de la Salud. Actualización sobre la fiebre amarilla en la Región de las Américas. En: XXIV Reunión del Grupo Técnico Asesor (GTA) sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación; del 12 al 14 de julio del 2017; Ciudad de Panamá, Panamá. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=informes-finales-gta-1627&alias=42499-24-gta-informe-final-2017-499&Itemid=270&lang=es. Consultado el 28 de noviembre del 2018.
46. Ahuka-Mundeye S, Casey RM, Harris JB, et al. Immunogenicity of fractional-dose vaccine during a yellow fever outbreak—preliminary report. *N Engl J Med*. 2018; Epub ahead of print.
47. Campi-Azevedo AC, de Almeida Estevam P, Coelho-Dos-Reis JG, et al. Subdoses of 17DD yellow fever vaccine elicit equivalent virological/immunological kinetics timeline. *BMC Infect Dis*. 2014;14(1):391.

48. Srikiatkachorn A, Yoon IK. Immune correlates for dengue vaccine development. *Expert Rev Vaccines*. 2016;15(4): 455–465.
49. Capeding MR, Tran NH, Hadinegoro SRS, et al. Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;384(9951): 1358–1365.
50. Villar L, Dayan GH, Arredondo-García JL, et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. *N Engl J Med*. 2015;372(2): 113–123.
51. Sabchareon A, Wallace D, Sirivichayakul C, et al. Protective efficacy of the recombinant, live-attenuated, CYD tetravalent dengue vaccine in Thai schoolchildren: a randomised, controlled phase 2b trial. *Lancet*. 2012;380(9853): 1559–1567.
52. Organización Panamericana de la Salud. Uso de la vacuna contra dengue en los programas de inmunización de rutina. En: Primera reunión ad-hoc del Grupo Técnico Asesor sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación; 13 de mayo del 2016; Washington, DC. Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2017/vaccine-preventable-diseases-tag-adhoc1-2016-FinalReport-Spa.pdf>. Consultado el 8 de noviembre del 2018.
53. Collins MH, Metz SW. Progress and works in progress: update on flavivirus vaccine development. *Clin Ther*. 2017; 39(8):1519–1536.
54. Feinberg MB, Ahmed R. Advancing dengue vaccine development. *Science*. 2017;358(6365):865–866.
55. Arredondo-García JL, Hadinegoro S, Reynales H, et al. Four-year safety follow-up of the tetravalent dengue vaccine efficacy randomized controlled trials in Asia and Latin America. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(7):755–763.
56. Organización Mundial de la Salud. Weekly epidemiological record. Yellow fever in the Americas. June 8, 2018;93(23):329–344. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272782/WER9323.pdf?ua=1>. Consultado el 28 de noviembre del 2018.
57. Pang EL, Loh HS. Towards development of a universal dengue vaccine— how close are we? *Asian Pac J Trop Med*. 2017;10(3): 220–228.
58. Dejnirattisai W, Supasa P, Wongwiwat W, et al. Dengue virus sero-crossreactivity drives antibody-dependent enhancement of infection with Zika virus. *Nat Immunol*. 2016;17(9):1102–1108.
59. Poland GA, Kennedy RB, Ovsyannikova IG, Palacios R, Ho PL, Kalil J. Development of vaccines against Zika virus. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(7): e211–e219.

Artículo aceptado el 21 de octubre del 2018 para su publicación en inglés.

Emerging and reemerging *Aedes*-transmitted arbovirus infections in the Region of the Americas: implications for health policy

ABSTRACT

The increasing geographical spread and disease incidence of arboviral infections are among the greatest public health concerns in the Americas. The region has observed an increasing trend in dengue incidence in the last decades, evolving from low to hyperendemicity. Yellow fever incidence has also intensified in this period, expanding from sylvatic-restricted activity to urban outbreaks. Chikungunya started spreading pandemically in 2005 at an unprecedented pace, reaching the Americas in 2013. The following year, Zika also emerged in the region with an explosive outbreak, carrying devastating congenital abnormalities and neurologic disorders and becoming one of the greatest global health crises in years. The inadequate arbovirus surveillance in the region and the lack of serologic tests to differentiate among viruses poses substantial challenges. The evidence for vector control interventions remains weak. Clinical management remains the mainstay of arboviral disease control. Currently, only yellow fever and dengue vaccines are licensed in the Americas, with several candidate vaccines in clinical trials. The Global Arbovirus Group of Experts provides in this article an overview of progress, challenges, and recommendations on arboviral prevention and control for countries of the Americas.
