

Simposio DENGUE

La persistencia del dengue y sus factores determinantes

Marco Fidel Suárez

La Paz, Bolivia

La incidencia mundial del dengue ha aumentado notoriamente en el último decenio, al punto que se ha constituido en un problema creciente de salud. Cerca del 40 % de la población mundial corre el riesgo de contraer la enfermedad. Aparece en las regiones tropicales y subtropicales del mundo, principalmente, en las zonas urbanas y semiurbanas.

No hay tratamiento específico para el dengue pero una atención médica apropiada salva con frecuencia la vida de los pacientes con la forma grave. Hoy por hoy, se ha venido aceptando que la manera de prevenir la transmisión del virus del dengue es la lucha contra los mosquitos que transmiten esta enfermedad. Sin embargo, el surgimiento de frecuentes epidemias de dengue en la región de la Américas nos hace suponer las limitaciones en la aplicación de las estrategias disponibles.

En el dengue, conocemos el microorganismo y aun sus cepas, disponemos de reactivos para diagnosticarlo, conocemos su vector, cómo se multiplica, cómo eliminarlo y hasta cómo repeler su picadura. Sabemos que es preciso eliminar permanentemente los criaderos de las larvas del mosquito vector y, ante la falla de las medidas de prevención, fumigar, como última medida desesperada.

Sin embargo, a pesar del arsenal de conocimientos no hemos podido evitar las epidemias. La Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) han establecido cuatro principios que son

necesarios para controlar el dengue. Ellos son: la voluntad política de los gobiernos, la coordinación intersectorial, la participación activa de la comunidad y el fortalecimiento de las leyes sanitarias nacionales, complementado con acciones encaminadas a lograr la adecuada vigilancia y el control de la transmisión con un enfoque sistémico. Esto significa que se sabe bien lo que hay que hacer; el reto consiste en hacerlo bien de forma integrada y sostenible.

No obstante, en la gran mayoría de los países de la región aún no se aplican a cabalidad estos principios y no se cuenta con programas de control preventivos, integrados, y sustentables. Aunque el sector salud debe ejercer un papel protagónico en la dirección de la lucha antivectorial, la vigilancia epidemiológica para la detección temprana de los brotes y la capacitación del personal médico para lograr un diagnóstico oportuno y certero son requisitos indispensables para evitar muertes por dengue.

La prevención de una epidemia de dengue va más allá del sector salud, esto para destacar la importancia del manejo del suministro de agua potable, su adecuado almacenamiento y la disposición de residuos líquidos y sólidos. Es difícil que una comunidad pobre con bajo nivel cultural y educacional se preocupe por el control del dengue cuando su prioridad es luchar por su subsistencia.

La región no se encuentra preparada aún para evitar nuevas epidemias de dengue mientras no se programen intervenciones que, además, modifiquen los factores determinantes mencionados.

• • •

Nuevas iniciativas regionales para el control del dengue en las Américas

Héctor Gómez

Instituto Nacional de Salud Pública, México; Malaria y Dengue en Mesoamérica,
IS Global, Barcelona

La emergencia del dengue en las Américas lo coloca en una situación de relevancia sanitaria sin precedentes, ante la ausencia de herramientas de prevención y control de fácil aplicación, bajo costo y de impacto sostenible. Los esfuerzos desplegados han ido identificando las fortalezas y las debilidades de los programas nacionales, y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) ha sido líder en las iniciativas de fortalecer los programas operativos a nivel regional. Recientemente han surgido dos iniciativas más cuyo objetivo central es el fortalecimiento de los programas de prevención y control del dengue con coberturas geográficas distintas, aunque con estrategias complementarias y sinérgicas.

Por su cobertura regional, destaca la iniciativa de Liderazgo en Ecosalud y Enfermedades Transmitidas por Vectores en las Américas y el Caribe financiada por el *International Development Research Centre* (IDRC) de Canadá. Este proyecto conjuga el liderazgo de diversas instituciones académicas y de investigación en México (INSP), Colombia (CIES), Venezuela (LACSO) y Perú (ECOSAD), junto con el apoyo de universidades de Brasil (Ceará y Fortaleza) y de COPEH-LAC, para el desarrollo de un programa de capacitación, investigación y participación social dirigido al control de las enfermedades transmitidas por vectores y la incorporación del enfoque de Ecosalud en los programas educativos y operativos de control.

Los productos esperados incluyen la incorporación del enfoque de Ecosalud a las estrategias de control y prevención de las enfermedades transmitidas por vectores, el diseño e implementación de un programa de capacitación basado en competencias a nivel regional, que cubra al personal de salud, a los responsables de los programas, a las comunidades y a los actores sociales relevantes al control de las dichas enfermedades. Además, debe aportar

elementos conceptuales y prácticos para mejorar la traducción de los resultados de investigación y las experiencias para su escalamiento e incidencia en los programas y políticas de control. Este proyecto tiene un fuerte componente de evaluación y gestión del conocimiento que permitirá ir compartiendo las experiencias exitosas y los saberes adquiridos mediante una estrategia de comunicación intensiva.

También se presenta la Iniciativa de Prevención y Control Integrado del Dengue en Mesoamérica dirigida por el Instituto de Salud Global (IS Global) de Barcelona, España, y en proceso de ser evaluada y financiada por la Fundación Gates, el Instituto Carlos Slim de la Salud y la Agencia Española de Cooperación Internacional para el Desarrollo (AECID). Este proyecto, acotado sólo a la región mesoamericana, incluye la implementación temprana de una estrategia intensiva de control en la frontera de Guatemala y Honduras, con la finalidad de demostrar la prueba del concepto en la que se enfatiza que las acciones oportunas e intensivas en las fases tempranas de la transmisión del dengue realizadas en las zonas de mayor riesgo epidemiológico y potencial entomológico, pueden disminuir la incidencia de la transmisión y dispersión geográfica hacia las zonas menos vulnerables. Esto implica el fortalecimiento del sistema de vigilancia, la construcción de redes de laboratorio diagnóstico, la capacitación de todo el personal involucrado y un fortalecimiento en la infraestructura operativa del programa. Además, se acompaña de un apoyo a la capacitación de los recursos humanos y a la red de diagnóstico regional.

En este trabajo se presenta la organización de los proyectos, sus objetivos específicos, las estrategias de operación y los productos esperados a corto, mediano y largo plazo.



Retos para la evaluación de las vacunas contra el dengue

Luis Ángel Villar

Centro de Investigaciones Epidemiológicas, Escuela de Medicina,
Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia

El dengue es la enfermedad por arbovirus más importante del mundo. Aproximadamente, 3,6 billones de personas residentes en 124 países endémicos están en riesgo de sufrir esta infección. Se estima que cada año ocurren cerca de 34 millones de casos, de los cuales, 6 a 10% evoluciona a formas clínicas graves con manifestaciones hemorrágicas, compromiso visceral o hipotensión sostenida, y choque resistente al tratamiento.

Del virus dengue se conocen cuatro serotipos (con una homología genética cercana al 70%), cada uno con capacidad de producir enfermedad. Cuando por primera vez ocurre una infección, la respuesta inmunitaria que se genera, confiere protección permanente para el serotipo infectante, y transitoria—de 3 a 9 meses—contra los restantes. Así, cuando un individuo reside en zonas donde circulan simultáneamente todos los serotipos virales, puede llegar a adquirir la infección hasta en cuatro ocasiones y en diferentes secuencias.

A pesar de que el virus del dengue fue aislado por primera vez en 1944, no se cuenta con una terapia específica. La administración oportuna de líquidos es una poderosa herramienta para rescatar al paciente con signos de alarma, y prevenir la aparición de complicaciones; no obstante, se carece de intervenciones farmacológicas útiles para reducir la duración de los síntomas y la discapacidad asociada. Durante los primeros días de la enfermedad, ésta simula múltiples etiologías y las pruebas disponibles para el diagnóstico rápido y temprano que han sido diseñadas, aún exhiben diferentes sensibilidades según el serotipo o la naturaleza primaria o secundaria de la infección; no se cuenta aún con factores predictores tempranos de gravedad que sean aplicables en las diferentes situaciones clínicas, lo que limita la identificación de aquellos pacientes con mayor riesgo de complicaciones. La estrategia del control vectorial para la suspensión de la transmisión es de compleja aplicación y difícilmente sostenible.

Por todo lo anterior, el contar con una vacuna eficaz y segura contra el dengue es fundamental para su control. Existe gran interés de las autoridades sanitarias internacionales y de los países afectados en la evaluación de las distintas candidatas. En la actualidad, se encuentran en

distintas fases de evaluación vacunas de virus vivos atenuados, vacunas quiméricas y las obtenidas por tecnología recombinante.

Al igual que otros productos biológicos y medicamentos, la evaluación de una vacuna implica superar un conjunto de experimentos o ensayos clínicos que permitan, finalmente, confirmar su beneficio, en este caso, para quienes residen o visitan las áreas endémicas de dengue.

En la fase 1 de la evaluación de la vacuna se realiza un examen preliminar de la seguridad, tolerancia y posibles dosis del producto en un grupo de voluntarios, generalmente no superior a 100. Si los resultados son alentadores y, en particular, si no se registran efectos secundarios graves atribuibles al uso de la vacuna, en el siguiente paso (fase 2) se persigue ampliar la información sobre la seguridad del uso del producto, las características de la respuesta inmunitaria inducida por la vacuna, su dosis óptima y el calendario por utilizar. La fase 2 se conduce en una población en riesgo (a diferencia de los estudios de fase 1) y debe contar con una muestra de sujetos, generalmente, superior a 1.000. Sin embargo, existen dificultades para evaluar la relación entre los títulos de los anticuerpos neutralizantes obtenidos y una auténtica protección contra la infección; en dengue, la capacidad inmunógena no implica necesariamente protección.

Se requieren estudios clínicos que así lo demuestren en la situación real.

Los ensayos de fase 3 para la vacuna contra el dengue son estudios de eficacia y seguridad que se realizan en individuos de riesgo similar a sufrir la infección; los sujetos son asignados aleatoriamente a recibir vacuna o su control (en este caso, placebo), sin que ellos ni el profesional de salud que les hace el seguimiento clínico, conozcan a qué grupo pertenece el sujeto.

La eficacia de la vacuna se evidencia cuando se observa una reducción absoluta de la incidencia de casos de dengue en el grupo vacunado frente al grupo control. Esta diferencia debe ser significativa en lo epidemiológico e impactar positivamente los costos directos e indirectos que genera la enfermedad a la sociedad; idealmente, además, reducir la proporción de casos de dengue grave. Asimismo, en esta fase los estudios deben

tener suficiente poder para demostrar la seguridad de la vacuna. Lo anterior requiere la inclusión de miles de sujetos en edades específicas de mayor riesgo de enfermedad. Hasta ahora, sólo una de las vacunas candidatas ha iniciado esta fase de evaluación. Sin embargo, una vacuna no necesariamente reduce la transmisión del virus en el sitio donde se adelanta el estudio.

La evaluación de las posibles vacunas para dengue requiere atender algunos aspectos específicos. Enumero algunos:

- Cuando se introduce por primera vez un serotipo de virus dengue en un país, se torna prevalente por un periodo para luego ser sustituido por otros en los años siguientes; una vacuna contra el dengue debe ser tetravalente, es decir, inducir simultáneamente una respuesta inmunitaria protectora para los cuatro serotipos del virus dengue.
- Al ser tetravalente, la vacuna reduciría, además, la posibilidad (teórica hasta ahora) de que ante una segunda infección, el individuo vacunado que esté protegido contra sólo uno de los serotipos, pudiese presentar una potenciación de la respuesta inmunitaria y, por consiguiente, un cuadro clínico más serio.
- Una vacuna de dengue debe proveer inmunidad a largo plazo. Igualmente, es necesario establecer si la inmunidad previa a otros arbovirus afecta la eficacia de una vacuna contra el dengue.
- La introducción de una vacuna con capacidad de disminuir sensiblemente la incidencia de casos es posible que traiga consigo la reducción de la gravedad. Para examinar este

aspecto se requiere de una definición precisa de este desenlace.

- En consideración a que la enfermedad afecta distintos grupos de edad y regiones del mundo, es necesario que los estudios se adelanten, principalmente, en niños y adultos jóvenes residentes en Latinoamérica y el sudeste asiático.

Referencias

1. Guy B, Barrere B, Malinowski C, Saville M, Teyssou R, Lang J. From research to phase III: Preclinical, industrial and clinical development of the Sanofi Pasteur tetravalent dengue vaccine. *Vaccine*. 2011, July 13.
2. Anderson KB, Gibbons RV, Edelman R, Eckels KH, Putnak RJ, Innis BL, Sun W. Interference and facilitation between dengue serotypes in a tetravalent live dengue virus vaccine candidate. *J Infect Dis*. 2011;204:442-50.
3. Teixeira Mda G, Costa Mda C, Barreto ML, Mota E. Dengue and dengue hemorrhagic fever epidemics in Brazil: what research is needed based on trends, surveillance, and control experiences? *Cad Saude Pública* (Rio de Janeiro). 2005;21:1307-15.
4. Sabchareon A, Chanthavanich P, Yoksan S, Forrat R, *et al*. Safety and immunogenicity of a three dose regimen of two tetravalent live-attenuated dengue vaccines in five- to twelve-year-old Thai children. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:99-109.
5. Halstead SB. Dengue. *Lancet*. 2007;370:1644-52.
6. Sabchareon A, Lang J, Chanthavanich P, Yoksan S, Forrat R, *et al*. Safety and immunogenicity of tetravalent live-attenuated dengue vaccines in Thai adult volunteers: role of serotype concentration, ratio, and multiple doses. *Am J Trop Med Hyg*. 2002;66:264-72.

