

LAS VACUNAS CONTRA EL DENGUE ¿UNA REALIDAD PARA LA ARGENTINA?

PABLO W. ORELLANO¹, OSCAR D. SALOMÓN²

¹Universidad Tecnológica Nacional, Facultad Regional San Nicolás, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Buenos Aires, ²Instituto Nacional de Medicina Tropical (INMeT), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Puerto Iguazú, Misiones, Argentina

Resumen Los brotes de dengue se suceden anualmente en Argentina desde el año 1998. Existen vacunas contra esta enfermedad en distintos grados de desarrollo que han sido probadas en países endémicos. La más avanzada hasta el momento fue autorizada para su comercialización en tres países de América Latina, para niños mayores de 9 años. En este artículo se discuten los beneficios e inconvenientes de las vacunas, así como los desafíos para la implementación de una estrategia de vacunación. Asimismo, se plantea la necesidad de una estratificación de riesgo con nuevos criterios y visión multidisciplinaria como un camino posible para evaluar la pertinencia de un programa de vacunación en las áreas con mayor riesgo de transmisión, y/o en individuos con mayor riesgo de dengue grave. Se sugiere también que la definición del estatus de endemidad debe tomar en cuenta a las realidades locales. Por último, este artículo propone una discusión amplia de las evidencias, impacto esperado y aspectos instrumentales que estarían involucrados en la incorporación de una vacuna contra el dengue, ya en mercado o en desarrollo, en el programa nacional de inmunizaciones, y especialmente a qué subpoblaciones debería ser dirigida para que la estrategia de inmunización sea costo-efectiva.

Palabras clave: dengue, vacunas contra el dengue, Aedes, Argentina

Abstract *Dengue vaccines. A reality for Argentina?* Dengue outbreaks have occurred yearly in Argentina since 1998. A number of candidate vaccines have been tested in endemic countries. The most advanced one was licensed in three countries of Latin America for children over 9 years of age. In the present article the benefits and drawbacks of these vaccines as well as the challenges for the implementation of a vaccination strategy in Argentina are discussed. Furthermore, a risk stratification strategy with new criteria and a multidisciplinary vision is suggested as a possible path for the assessment of the pertinence of a vaccination program in areas showing the highest risk of dengue transmission and/or for people at the greatest risk of developing severe dengue. It is also suggested that the definition regarding the status of endemity should take into account the local realities. Finally, this paper proposes a broad discussion on the evidences, the expected impact and instrumental aspects that would be involved in the incorporation of a dengue vaccine, marketed or in development, into the national immunization program, and especially which subpopulation should be targeted for the immunization strategy to be cost-effective.

Key words: dengue, dengue vaccines, Aedes, Argentina

El dengue en la Argentina, un problema creciente

Luego de la erradicación del mosquito *Aedes aegypti* de la Argentina en la década del '60 y su reintroducción 20 años después, el primer brote de dengue tuvo lugar en la provincia de Salta en 1998¹. A partir de ese momento, prácticamente todos los años se han notificado brotes de mayor o menor magnitud, en diferentes provincias argentinas. Durante el verano del 2009 se registró la mayor epidemia de dengue ocurrida hasta ese momento en nuestro

país, con transmisión autóctona en varias provincias, más de 50 000 afectados y 6 fallecimientos². Según estimaciones publicadas, esta epidemia pudo representar un costo social superior a los 9 millones de dólares, incluyendo los costos médicos y no médicos como el ausentismo, aunque sin tomar en cuenta las pérdidas económicas relacionadas al turismo³. Durante los últimos 7 años, los brotes han continuado, y la experiencia indica que la transmisión autóctona del virus puede ocurrir en provincias del centro del país como Buenos Aires. La tendencia del número de casos es creciente durante el período 1998-2016 (Fig. 1). En el verano 2015-16 se observa una situación de riesgo que podría llevar a la mayor epidemia de la historia del país, con un inicio temprano de la transmisión en el norte de Argentina, focos en múltiples localidades (entre las que se incluyen ciudades del centro del país), y epidemias en países vecinos. Además, se registra un

Recibido: 23-II-2016

Aceptado: 2-III-2016

Dirección postal: Dr. Pablo Orellano, Universidad Tecnológica Nacional, Facultad Regional San Nicolás, Colón 332, 2900 San Nicolás, Provincia de Buenos Aires, Argentina

e-mail: porellano@frsn.utn.edu.ar

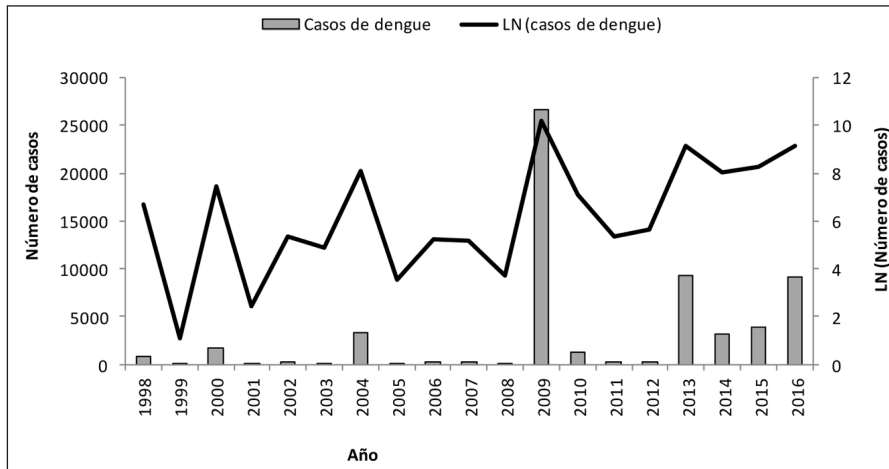


Fig. 1.– Número de casos de dengue notificados por Argentina entre 1998 y 2016 (año 2016 hasta la semana epidemiológica 6).

mayor régimen de lluvias que favorecen la proliferación del vector, ligado a un “efecto niño” de fuerte intensidad que no se producía desde el primer brote del año 1998. La sincronía entre el riesgo de dengue y el “efecto niño” ya ha sido comprobada en estudios realizados en el Sudeste Asiático⁴. Todos estos factores, sumados al incremento de las migraciones entre países y de los viajes por turismo nacional e internacional, hacen prever un panorama de creciente complejidad.

Vacunas contra el dengue

El desarrollo de una vacuna contra el dengue ha llevado muchos años de investigaciones, y recientemente se ha focalizado en el uso de vacunas a virus atenuado⁵. Existen 6 vacunas en etapas pre-clínica y clínica, siendo la Dengvaxia® del laboratorio Sanofi Pasteur la que se encuentra en mayor grado de desarrollo⁶. De acuerdo a los resultados de dos estudios clínicos de fase III realizados en América Latina y Asia, con más de 30 mil participantes en 10 países endémicos, la eficacia clínica de esta vacuna contra el dengue sintomático sería de 66% para mayores de 9 años residentes en áreas endémicas⁷. Pero lo más interesante es que la eficacia en disminuir las hospitalizaciones por dengue fue superior al 80%, mientras que la eficacia contra las formas graves de dengue alcanzó valores superiores al 90%⁷. Estos niveles de eficacia para prevenir las formas graves de la enfermedad y las hospitalizaciones justificarían la introducción de esta vacuna en los programas nacionales de inmunización de los países endémicos⁸. Los puntos contrarios a Dengvaxia® son la menor eficacia serotipo-específica demostrada frente al serotipo 2, la menor eficacia en niños menores de 9 años⁷, un esquema de vacunación de tres dosis a 0, 6 y 12 meses con protección esperada a un año del

inicio de la inmunización para Argentina, y las dificultades logísticas y de previsión de sitio y serotipo de próximos brotes e inmunidad previa de la población afectada. Este último punto cobra importancia, ya que en un reciente estudio que aplica un modelo epidemiológico a los datos de los ensayos clínicos de la vacuna, se ha planteado la hipótesis de que la misma podría elevar el riesgo de hospitalizaciones en personas vacunadas que no hayan estado expuestas previamente al virus salvaje del dengue⁹. Otra de las cuestiones a investigar es la memoria de la inmunidad a largo plazo, que según un estudio reciente en personas vacunadas, luego de 5 años, podría ser relativamente baja¹⁰. Por las razones antes enunciadas, la comercialización de la vacuna de Sanofi-Pasteur fue autorizada en México, Filipinas, Brasil y El Salvador, para su administración en edades comprendidas entre los 9 y 45 años, o sea, en personas que probablemente hayan estado previamente expuestas al virus salvaje, mientras que ninguno la ha incluido en sus calendarios de vacunación ni han desarrollado una estrategia definida de instrumentación pública o mercadeo privado. Mientras tanto, varios países de América Latina se encuentran estudiando esta vacuna a través de sus organismos de control. Otra vacuna contra el dengue en avanzado estado de desarrollo es la TetraVax-DV del *National Institute of Health* (NIH) y el Instituto Butantan de Brasil. Este centro de investigación, ubicado bajo la órbita de la Secretaría de Salud del Estado de San Pablo, Brasil, se encuentra comenzando un estudio multicéntrico de fase III¹¹ que ya fue autorizado para empezar en San Pablo y en otras 12 ciudades. Lo interesante de esta vacuna es que el costo de producción podría ubicarse por debajo de los US\$ 0.20 por dosis, mientras que se estima que el instituto podría alcanzar una capacidad de producción de 60 millones de dosis al año, para satisfacer la demanda potencial de vacunas en América¹². En un contexto actual en el que to-

davía se desconoce el precio de mercado de las vacunas contra el dengue, ese es el único estudio publicado hasta ahora que revela los posibles costos de producción de estas vacunas, lo cual tiene una gran relevancia para los estudios de costo-efectividad desde la perspectiva social. Otro gran desafío para la incorporación de estas nuevas vacunas a los programas nacionales de inmunizaciones es el financiamiento. En este sentido, la obtención de un precio accesible, la disponibilidad de recursos fiscales para hacer frente a los costos asociados a la adquisición de la nueva vacuna, y la experiencia en la negociación del precio con los laboratorios de producción son elementos clave para la toma de decisiones por parte de las autoridades de salud de los países¹¹.

Argentina frente a las potenciales vacunas

Resulta difícil clasificar a la Argentina respecto al riesgo de dengue, debido a su gran heterogeneidad. Dentro de su territorio existen áreas donde el vector no está presente (el sur del país), otras donde el *Aedes aegypti* está presente pero no es capaz de transmitir el virus del dengue en las condiciones climáticas usuales (por ejemplo, el centro-sur de la provincia de Buenos Aires), otras donde la transmisión ocurre en forma esporádica en forma de brotes con períodos inter-brote de varios años (Córdoba o Santa Fe), y aún otras donde la transmisión ocurre casi todos los años, generando brotes epidémicos periódicos de mayor incidencia, asociados a

la contigüidad-continuidad ecológica y de paisaje socio-cultural, y el fluido tránsito fronterizo con áreas endémicas de otros países¹³ (el norte de Salta, Formosa, Misiones). Ante esta realidad compleja, la Comisión Nacional de Inmunizaciones ha realizado reuniones durante el año 2015 para discutir la posible incorporación de esta vacuna en los programas nacionales de vacunación. Según las conclusiones alcanzadas, pueden resumirse las siguientes dificultades: 1) la vacuna solo está dirigida a países endémicos, y la Argentina no es considerada como tal; 2) la eficacia alcanzada contra el dengue sin complicaciones es insuficiente; 3) el esquema de vacunación de tres dosis es de difícil implementación; 4) se necesitan más datos sobre seguridad de estas vacunas; 5) por último, es difícil definir un área de mayor riesgo para administrar la vacuna. En la Tabla 1 se presenta una enumeración de estas dificultades, junto con un conjunto de oportunidades para abordar estas cuestiones. Los primeros 4 puntos son sin dudas los más relevantes, porque si todas las áreas de Argentina son consideradas como no-endémicas, es difícil que la vacuna pueda ser utilizada. Sin embargo, aquí hay que remarcar que existen zonas del norte del país que son linderas a zonas de otros países, consideradas endémicas y de alto riesgo de transmisión, y, como se indicó más arriba, con un límite difuso entre las ciudades fronterizas debido al tránsito continuo entre uno y otro lado de la frontera. Es el caso de ciudades como Puerto Iguazú (Misiones), Clorinda (Formosa) o Salvador Mazza (Salta), entre otros ejemplos. En estas áreas, que podrían ser consideradas de baja endemicidad y alto riesgo epidé-

TABLA 1.– Dificultades para la incorporación de la vacuna contra el dengue en la Argentina, y oportunidades para abordarlas

Dificultades	Oportunidades
La vacuna es solo para países endémicos	Se puede implementar una estrategia de vacunación en zonas de mayor riesgo, contiguas a zonas endémicas de países vecinos
Es difícil definir el área de mayor riesgo	Existen expertos nacionales e investigaciones para elaborar una adecuada estratificación de riesgo
La eficacia clínica contra el dengue sin complicaciones es insuficiente	La eficacia contra las hospitalizaciones y formas graves de dengue es alta
Se necesitan más datos de seguridad e inmunidad a largo plazo	Se debe continuar revisando la evidencia de los ensayos clínicos en desarrollo
Esquema de tres dosis de difícil implementación	Evaluar la eficacia con una o dos dosis en seropositivos
Falta de precio, o un precio no accesible de la vacuna	Compras conjuntas entre países, por ejemplo a través del fondo rotatorio de la Organización Panamericana de la Salud, que permita negociar en forma colectiva una mejora en los precios
Falta de recursos financieros para afrontar la adquisición de una nueva vacuna	Distintas alternativas de financiamiento, como impuestos específicos regionales o domésticos, o el acceso a créditos multilaterales a bajo interés

mico, las diferencias climáticas y sociales con otras áreas consideradas endémicas no permiten generar categorías bien definidas. El estatus de endemidad se relaciona con la eficacia y la seguridad de la vacuna de Sanofi Pasteur, criterios que deberán a su vez ser planteados nuevamente ante las otras vacunas en desarrollo. La vacuna de Sanofi sería más eficaz en poblaciones previamente expuestas al virus. Pero lo que es más importante, ella podría aumentar el riesgo de hospitalización en personas vacunadas que no hayan estado expuestas al virus previamente⁹. En este sentido, sería apropiado realizar estudios serológicos poblacionales que analicen el nivel de exposición previa al virus salvaje en aquellas poblaciones de áreas con mayor riesgo de transmisión. Dirigir la vacunación a individuos seropositivos podría ser también una estrategia ética y racional⁹. Por otro lado, solo en individuos seronegativos se ha observado un incremento significativo de la eficacia con el número de dosis, y hay evidencia de que con una sola dosis alcanzaría para adquirir una protección parcial suficiente en individuos seropositivos¹⁴. Respecto al último punto de las dificultades, en un trabajo recientemente publicado que analiza el costo-efectividad de esta vacuna en Argentina¹⁵, planteamos la realización de una adecuada estratificación de riesgo, con un criterio comparable al que se utiliza para la vacuna contra la fiebre amarilla, que fue incorporada al calendario nacional de vacunación para personas expuestas que residen en áreas de riesgo. Con una estrategia similar, la vacuna contra el dengue podría resultar costo-efectiva aun con un precio aproximado de US\$ 28 por dosis. Existen en la actualidad muchos expertos y grupos de investigación con la suficiente capacidad técnica y científica para llevar adelante la tarea de estratificación de riesgo y delimitación de áreas donde aplicar la estrategia de vacunación. En la Tabla 1 se enumeran también algunas dificultades de orden financiero, y las oportunidades para el abordaje de estas dificultades. El artículo de Constenla y Clark¹¹ presenta un detallado análisis de estas cuestiones.

Prevención

En enfermedades transmitidas por vectores, la vacunación no es ni debe ser la única estrategia de prevención, aun cuando pudiera contarse con vacunas eficaces, seguras y económicas. El mismo vector *Aedes aegypti* es capaz de transmitir otros virus como el Zika y el chikungunya, para los cuales aún no se cuenta con vacunas. En este sentido, la Organización Panamericana de la Salud viene implementando en América Latina una estrategia de gestión integrada (denominada EGI-Dengue) que trabaja sobre 6 ejes: vigilancia epidemiológica, promoción de políticas ambientales para control del dengue, gestión integrada del control vectorial, cuidado del paciente, establecimiento de una red de laboratorios virológicos, y

comunicación social para el cambio conductual¹⁶. En la Argentina la EGI-Dengue comenzó a implementarse en el año 2007, y en el año 2012 se creó la Comisión Nacional de EGI-Dengue.

En conclusión, es pronto aún para decidir si las vacunas contra el dengue, ya en mercado o en desarrollo, deben o no ser utilizadas en la Argentina, y para cuales sub-poblaciones podría ser costo-efectiva su incorporación en el programa nacional de inmunizaciones. Para que esta decisión sea la adecuada debe estar basada en la mejor evidencia disponible. En cualquier caso, de incorporarse la vacuna, la estrategia de vacunación deberá estar precedida por una adecuada estratificación de áreas de riesgo de transmisión, además de estudios serológicos poblacionales en las áreas de riesgo a definir, o individuales en las personas a vacunar. La definición del estatus de endemidad no debe ser planteada para todo el país, sino atendiendo a las realidades locales. Para abordar estas cuestiones deberán llevarse adelante nuevas investigaciones epidemiológicas en Argentina que den respuesta a estas preguntas. La eficacia, la efectividad y la seguridad de la vacuna, la inmunidad de largo plazo, el costo-efectividad de la vacunación, la equidad en el acceso a esta tecnología, las posibilidades de financiamiento para la compra de nuevas vacunas son algunos de los mayores desafíos a tener en cuenta.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Kantor IN. Dengue, Zika y chikungunya. *Medicina (B Aires)* 2016; 76. Feb 22. pii: S0025-7680(16)00001-3. [Epub ahead of print]
2. Bernardini Zambrini DA. Neglected lessons from the 2009 dengue epidemic in Argentina. *Rev Saude Publica* 2011; 45: 428-31.
3. Tarragona S, Monteverde M, Marchioni S, Caporale J, Pereiro AC, Palacios JM. Dengue en la Argentina: un análisis económico del impacto de la epidemia de 2009. *Salud Colect* 2012; 8:151-62. doi: 10.1590/S1851-82652012000200004.
4. van Panhuis WG, Choisy M, Xiong X, et al. Region-wide synchrony and traveling waves of dengue across eight countries in Southeast Asia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015;112:13069-74. doi: 10.1073/pnas.1501375112.
5. Vannice KS, Roehrig JT, Hombach J. Next generation dengue vaccines: A review of the preclinical development pipeline. *Vaccine* 2015; 33:7091-9. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.09.053.
6. Guy B, Briand O, Lang J, Saville M, Jackson N. Development of the Sanofi Pasteur tetravalent dengue vaccine: One more step forward. *Vaccine* 2015; 33: 7100-11. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.09.108.
7. Hadinegoro SR, Arredondo-García JL, Capeding MR, et al. Efficacy and Long-Term Safety of a Dengue Vaccine in Regions of Endemic Disease. *N Engl J Med* 2015; 373: 1195-206. doi: 10.1056/NEJMoa1506223.
8. Wilder-Smith A. Dengue vaccines: dawning at last? *Lancet* 2014; 384: 1327-9. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61142-9.

9. Halstead SB, Russell PK. Protective and immunological behavior of chimeric yellow fever dengue vaccine. *Vaccine* 2016; 34: 1643-7. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.02.004. Epub 2016 Feb 10.
10. Velumani S, Toh YX, Balasingam S, et al. Low antibody titers five years after vaccination with the CYD-TDV dengue vaccine in both pre-immune and naïve vaccinees. *Hum Vaccin Immunother* 2016. 2016; Feb 18:0. [Epub ahead of print]
11. Constenla D, Clark S. Financing dengue vaccine introduction in the Americas: challenges and opportunities. *Expert Rev Vaccines* 2016; 22: 1-13.
12. Mahoney RT, Francis DP, Frazatti-Gallina NM, et al. Cost of production of live attenuated dengue vaccines: a case study of the Instituto Butantan, Sao Paulo, Brazil. *Vaccine* 2012; 30: 4892-6. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.02.064.
13. Carbajo AE, Cardo MV, Vezzani D. Is temperature the main cause of dengue rise in non-endemic countries? The case of Argentina. *Int J Health Geogr* 2012; 11: 26. doi: 10.1186/1476-072X-11-26.
14. Coudeville L, Baurin N, Vergu E. Estimation of parameters related to vaccine efficacy and dengue transmission from two large phase III studies. *Vaccine* 2015. pii: S0264-410X(15)01665-5. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.11.023. En prensa.
15. Orellano PW, Reynoso JI, Stahl HC, Salomón OD. Cost-utility analysis of dengue vaccination in a country with heterogeneous risk of dengue transmission. *Vaccine* 2016; 34: 616-21. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.12.040.
16. Zambrano B, San Martin JL. Epidemiology of dengue in Latin America. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2014; 3:181-2. doi: 10.1093/jpids/piu071.