

Patricia Cervantes Powell, Edwin David McIntosh y José Ramos Castañeda

# VACUNAS contra los arbovirus

Los arbovirus provocan enfermedades graves en los seres humanos. Hoy no existe una terapia antiviral y los métodos de control de los insectos transmisores tienen poco impacto. La vacunación contra estos agentes infecciosos es una alternativa que en unos casos ha resultado exitosa y que en otros ha enfrentado obstáculos. Revisaremos algunos ejemplos de vacunas contra estos virus.

## Vector

Organismo, usualmente un insecto, que transmite el agente infeccioso al humano.

## Introducción

Los arbovirus son un grupo heterogéneo de virus que tienen en común que su transmisión al hospedero es por medio de insectos. Los agentes de interés médico y veterinario pertenecen a las familias Flaviviridae, Bunyaviridae y Togaviridae y sus **vectores** pueden ser mosquitos, moscas hematófagas y garrapatas. Entre los que han tenido mayor impacto mediático en los últimos años están los virus Dengue (DENV), Chikungunya (CHKV) y Zika (ZIKAV).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que, en conjunto, la carga de la enfermedad en humanos es mayor de 100 millones de casos anuales y es la causa de alrededor de 20000 muertes al año. Si bien la carga de enfermedad por arbovirus en humanos es más o menos conocida, el impacto en la industria ganadera, aunque menos estudiado, resulta muy importante; por ejemplo, para la industria de los caballos, el impacto económico sólo por la infección del virus de la encefalitis equina del este (EEEV) en Florida, Estados Unidos de América, habría sido de más de un millón de dólares en costos directos calculados para 1982-1983, y para la infección por el virus del Oeste del Nilo (WNV) en Dakota del Norte, de casi dos millones de dólares en 2002. Desafortunadamente, no se cuenta con datos semejantes para el caso de México.

Los costos en cuanto a la morbilidad y la mortalidad en humanos y en la industria veterinaria constituyen un desafío para los países donde estos virus circulan de manera endémica. Dado que en algunos se han presentado comportamientos de dispersión que constituyen pandemias en desarrollo, favorecidas por las





consecuencias de la urbanización intensiva y los cambios del clima, desde inicios del siglo XX se han desarrollado intervenciones con el fin de mitigar los efectos de la transmisión de este grupo de virus.

■ **Control de las infecciones por arbovirus**

■ En principio, debido a que estos virus son transmitidos por insectos, el control de las infecciones se lleva a cabo por medio del control del vector. La campaña de erradicación de la fiebre amarilla en el continente americano inició en 1949 y logró contener la transmisión urbana de esta enfermedad usando un solo insecticida, el DDT (dicloro difenil tricloroetano); los esfuerzos para controlar los criaderos del mosquito en México iniciaron alrededor de 1921 y concluyeron en 1963, cuando el país fue declarado libre del mosquito transmisor *Aedes aegypti*. Además, la campaña tuvo efectos en la incidencia de otras enfermedades infecciosas que también son transmitidas por mosquitos, como el dengue y la malaria.

El éxito de este programa se debió a factores sociales como la aplicación por parte de elementos militares, cuya disciplina y autoridad en las comunidades permitió el logro de los objetivos básicos de la estrategia de control. Otro factor fue la variable demográfica que facilitó el control vectorial debido al relativo aislamiento de las comunidades por la deficiente infraestructura de comunicación.

Por otro lado, el incremento en la producción de recipientes de plástico de un solo uso y recipientes de alimentos y bebidas industrializados muestra una correlación con el aumento de la incidencia de enfermedades transmitidas por mosquitos, ya que éstos usan los recipientes como criaderos. Así pues, aunque indiscutiblemente la campaña de erradicación fue exitosa, esto tuvo más que ver con el momento histórico, social y demográfico en el que se llevó a cabo. Si bien, en el caso de México, la fiebre amarilla fue erradicada, la reinfestación del país por *Ae. aegypti* y la reemergencia del dengue ocurrió sólo 10 años después.

Existe un debate respecto a si el control vectorial es efectivo o no para el control de las arbovirosis.

El objetivo de la mayoría de los programas es mantener la transmisión en un grado en que la morbilidad sea mínima y no se registre mortalidad, con la consecuente disminución en el costo del tratamiento de los casos, o bien la reducción de las pérdidas económicas en el caso de las virosis que afectan a la industria veterinaria. No obstante, el complejo comportamiento epidemiológico, el efecto del clima, el calentamiento global y las dinámicas sociales que tienen un impacto en los vectores provocan que las campañas de control no muestren resultados en la incidencia o, como lo exponen los defensores de las estrategias de control vectorial, al menos es imposible saber si tienen un efecto. En cualquier caso, el resultado final es que la transmisión continúa y, en ocasiones, la dispersión se incrementa a escala tanto regional como continental.

Se estima que la vacunación contra estos virus es la medida de salud pública que permitiría lograr, primero, el control y, después, posiblemente, la erradicación de algunas de estas infecciones. Volviendo al ejemplo del control de la fiebre amarilla, como ya se mencionó, los programas masivos de control vectorial en América Latina iniciaron en 1949 y, además, la vacunación con la cepa 17D del virus se aplicó primero en Brasil en 1938, así que es posible que la suma de esfuerzos entre la campaña de control vectorial y la estrategia de vacunación en los países con



■ Paciente con síndrome hemorrágico.

brotos de fiebre amarilla urbana alcanzaran a reducir la transmisión urbana, aunque se han presentado brotes incidentales en países donde el programa de vacunación se relajó, como en el caso de Paraguay en 2008.

### **Vacunas contra arbovirus de aplicación regional o para viajeros**

 Como se indicó al principio, los arbovirus son un grupo heterogéneo constituido por especies de virus de diferentes familias, las cuales, además, tienen particularidades epidemiológicas que las diferencian. Por ejemplo, el arbovirus más distribuido y con la mayor incidencia mundial de la enfermedad es el virus Dengue; sin embargo, los virus de encefalitis japonesa o los casos de encefalitis por virus La Cross y encefalitis equina del este, aunque tienen una circulación restringida, presentan una tasa de mortalidad mayor. En los últimos años, arbovirus como Chikungunya y Zika han generado una atención mediática que parece desproporcionada con respecto a la carga de la enfermedad, y, por otro lado, esto ha sido alentado por la exageradamente responsable reacción de la OMS, al considerar el potencial virulento del Zika.

En conjunto, con la excepción de la vacuna contra la fiebre amarilla, el desarrollo de vacunas contra estos agentes ha estado influido más por criterios anecdóticos que por una racionalidad basada en las prioridades de salud global. Se ha autorizado el uso en humanos con diversos esquemas para las vacunas contra la encefalitis japonesa, los diferentes tipos de encefalitis transmitidas por garrapatas y varias encefalomielitis equinas. Aunque existen programas de salud pública para algunas de ellas, por ejemplo, para la encefalitis japonesa, la mayoría más bien se aplica a viajeros o al personal que está expuesto, como los militares.

Todas estas arbovirosis tienen patrones particulares de transmisión que las limitan. Por ejemplo, aunque en casi toda América Latina hay transmisión de alphavirus, un género de arbovirus que produce encefalitis (como los virus que producen encefalitis equinas), los casos que afectan a los humanos son esporádicos y regionalmente limitados, aunque



 Vacuna contra la encefalitis japonesa.

precisamente por la letalidad de la infección se recomienda la vacunación. Los flavivirus transmitidos por garrapatas y que producen encefalitis y fiebres hemorrágicas (por ejemplo, los virus que producen encefalitis transmitida por garrapatas, TBEV) son endémicos de regiones muy localizadas. Aun cuando se recomienda la vacunación en personas que viven en esas regiones dentro de sus esquemas estandarizados, también es recomendable para personas que viajen a dichas regiones, con esquemas acelerados. En general, estas vacunas tienen eficacias mayores de 85 % y tienen un perfil de seguridad adecuado.

### **Vacuna contra encefalitis japonesa**

 La vacuna contra la encefalitis japonesa que se aplica de rutina en varios países asiáticos consiste en un virus vivo atenuado cepa SA 14-14-2 y sigue un esquema de dosis única, que inicia a los 8 meses de edad y tiene un refuerzo a los 2 años; aunque para los viajeros una sola dosis es suficiente para desarrollar inmunidad por varios años. La eficacia de esta vacuna es de más de 80% y se considera segura.

Además de las vacunas atenuadas, existen vacunas inactivadas cultivadas en células de riñón de mono que pueden utilizarse a partir de los 2 meses de edad, en un esquema de 0.25 ml en menores de 3 años y 0.5 ml para edades en adelante. La necesidad del refuerzo se ha establecido en los mayores de 18 años en esquema convencional o acelerado. El esquema consta de dos dosis con un intervalo de 28 días entre ambas.



**Vacunas contra encefalitis transmitidas por garrapatas**

Esta enfermedad está relacionada con la transmisión de zika y dengue, aunque su vector son las garrapatas. Existen diversas vacunas comercializadas, todas con un proceso similar de vacunas de virus inactivados, pero lo que cambia es la cepa para cada vacuna, así como el medio de cultivo y los **pases de atenuación**. Las vacunas de la cepa TBEV-Fe cepa 205 pueden utilizarse a partir de los 2 años de edad; la vacuna cepa TBEV-Eu Neudörf y TBEV-Eu K23, desde los 30 meses, y la vacuna TBEV-Fe Sojin, desde los 3 años.

**Pases de atenuación**

Técnica biotecnológica que disminuye la virulencia del agente infeccioso.

**Vacuna contra fiebre amarilla**

La fiebre amarilla ha tenido diversos nombres a lo largo de la historia; el más dramático es el de vómito negro, pues en ocasiones la manifestación hemorrágica de la enfermedad se expresa en vómito con sangre. Otros signos y síntomas incluyen fiebre, cefaleas, ictericia, dolores musculares, náuseas y cansancio. La fiebre amarilla es letal en alrededor de 50 % de los casos, aunque un tratamiento oportuno disminuye el riesgo de muerte sustancialmente.

La fiebre amarilla es endémica de África y América del Sur y, de acuerdo con la OMS, cada año se producen 170 000 casos y 60 000 muertes, por lo que se ha propuesto la iniciativa Eliminación de las Epidemias de Fiebre Amarilla (EYE, por sus siglas en inglés). Uno de sus objetivos estratégicos es evitar que el virus se disperse mundialmente. Esta iniciativa tiene diversas competencias estratégicas requeridas que plantean un desafío a los estados participantes; una de ellas es la vacunación asequible y sustentable.

Como ya mencionamos, la vacuna más exitosa contra un arbovirus, y probablemente contra cualquier virus después de viruela y polio, es la vacuna de la fiebre amarilla, por lo siguiente:

1. La vacuna tiene una eficacia superior a 90 % en una sola dosis a partir de los 2 años de edad. Este aspecto le confiere ventajas, porque puede ser utilizada para interrumpir brotes y como profilaxis del viajero, además de que tiene un costo



muy accesible. En países donde la fiebre amarilla es endémica, la vacunación es rutinaria dentro del programa de vacunación al año de edad o a los 9 meses en casos de brotes.

2. Es una de las vacunas más seguras que se hayan desarrollado. De hecho, desde 1990, cuando comenzó el programa de farmacovigilancia de la vacunación, sólo se han reportado 10 casos de enfermedad grave y 8 muertes, gracias a la vacunación en millones de dosis aplicadas.
3. La selección de la cepa vacunal Asibi 17D/17DD ha probado ser un acierto, pues es genéticamente estable; esto quiere decir que, aunque es una vacuna viva atenuada, su aplicación no ha producido virus mutantes que regresen a la virulencia original o incrementada, como ha sido el caso de la vacuna atenuada de polio.

El éxito de la vacunación ha generado un problema de abasto de vacunas disponibles para cumplir con el número necesario de dosis y alcanzar la cobertura óptima. Los brotes recientes, en particular el de Paraguay en 2008, tuvieron como antecedente un desabasto de vacunas que dio inicio en 2006. De hecho, el uso de la cepa 17DD (que representa varias generaciones posteriores a 17D) fue forzado como una alternativa al desabasto de la vacuna producida con 17D en 2008.

El desabasto de vacunas no es un problema exclusivo de la vacuna de la fiebre amarilla; se trata de un asunto complejo en el que se entrecruzan intereses comerciales, políticas públicas y voluntades de los gobiernos, así que, en el caso de la fiebre amarilla, el éxito de la iniciativa EYE puede garantizar un control de la enfermedad en el futuro.

### **Vacuna contra dengue**

El dengue es una enfermedad caracterizada por fiebre intensa, dolor en articulaciones, postración y ataque al estado general; aproximadamente 10% de los pacientes desarrolla un cuadro severo que incluye manifestaciones hemorrágicas, hemoconcentración y choque hipovolémico (muy baja presión sanguínea), lo que puede conducir a la muerte. No obstante, esto se puede evitar con terapia oportuna, aunque, lamentablemente, un poco más de 1% de estos pacientes fallecerá aun cuando se apliquen las medidas terapéuticas.

El dengue es la enfermedad causada por el arbovirus de mayor distribución mundial. Se estima que más de 300 millones de casos se presentan anualmente y que mueren más de 20 000 pacientes, la mayoría de ellos menores de 18 años. Además, la carga económica para los países endémicos de esta enfermedad por los gastos para el control del mosquito vector *Ae. aegypti* y los gastos directos de hospitalización de los casos graves se calculan en millones de dólares anuales. La OMS ha establecido que el dengue es uno de los problemas de salud pública

global más importantes, junto con la influenza, la malaria y el VIH.

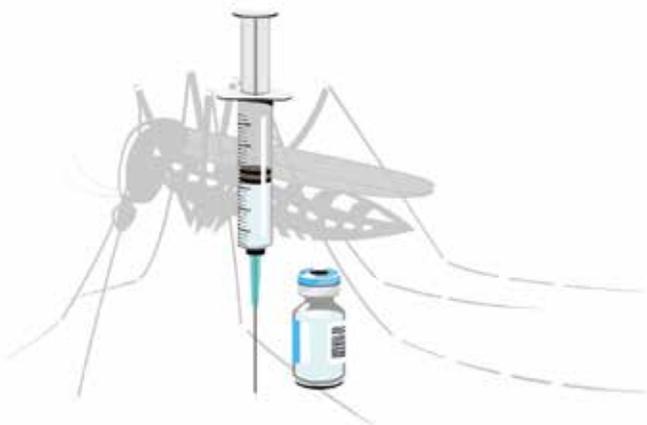
No existe un tratamiento antiviral específico para el dengue y los esfuerzos de control vectorial parecen no ser eficaces, por lo que desde mediados del siglo XX se ha buscado desarrollar una vacuna capaz de interrumpir la transmisión.

Recientemente se completó el estudio clínico de una vacuna (DENG VAXIA<sup>®</sup>) producida por la empresa Sanofi Pasteur, así que la OMS ha emitido diversas recomendaciones para su aplicación en programas públicos de varios países, entre ellos México, que han otorgado el registro sanitario para su uso en poblaciones endémicas, con exposición mayor de 60 % en sujetos de 9 a 45 años.

Asimismo, en enero de 2019 la empresa Takeda anunció la conclusión con éxito del estudio de eficacia de su candidato de vacuna (TAK-003), aunque no se han ofrecido detalles para evaluar su desempeño. También existe otro candidato de vacuna (TV003) desarrollado por los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos de América en colaboración con la empresa brasileña Instituto Butantan, la cual se encuentra todavía en fase de estudio clínico de eficacia. Hay otros candidatos más con formulaciones diferentes que están aún en fase preclínica y que, dependiendo de su propósito –para interrumpir brotes o para aplicación en los viajeros, por ejemplo–, podrían ayudar a contener esta enfermedad.

El desarrollo de la vacuna contra el dengue muestra con mucha claridad los problemas derivados de la falta de conocimiento básico respecto a una enfermedad y la forma en que se desarrolla la inmunidad protectora de larga duración, así como los dilemas éticos resultantes de la manera en que se enfrenta una enfermedad mediante la vacunación.

Existen cuatro serotipos del virus Dengue, todos con un origen filogenético común y la misma estrategia de replicación, por lo que generan anticuerpos que se cruzan entre ellos. Una diferencia notable es que estos virus tienen tasas de replicación diferentes y mutan a diferentes velocidades, por lo que la carga viral y la consecuente respuesta inmune que una persona desarrolla contra cada uno es diferente. Este hecho tiene dos consecuencias en el diseño de





las vacunas contra el dengue. Primero, se hace indispensable una vacuna que contenga a los cuatro tipos y, segundo, en lo posible, que se repliquen en la misma cantidad; de allí que se tuviera que hacer una manipulación genética para que se lograran estas dos condiciones y se obtuvieran los virus quiméricos.

En la mitología, una quimera es un animal híbrido formado por partes de diferentes animales. En el caso de un virus quimérico, el desarrollo de técnicas de biología molecular ha permitido la generación de virus que tienen genomas con partes de virus diferentes. Por ejemplo, la vacuna DENG VAXIA® está construida con la región del genoma que codifica para las actividades de replicación que provienen de la cepa vacunal de fiebre amarilla 17D y la región antigénicamente relevante de cada uno de los tipos del virus Dengue. En el caso de la vacuna TK-003, la región que codifica para las actividades de replicación proviene de una cepa atenuada del tipo 2, además de que contiene las regiones antigénicamente relevantes de los tipos 1, 3 y 4; en rigor, la formulación consiste de tres virus quiméricos y un virus atenuado. Estas dos formulaciones tienen sus diferencias, pero en ambos casos los virus vacunales son atenuados y generan una respuesta de anticuerpos balanceada para los cuatro serotipos del dengue. En el caso de la vacuna DENG VAXIA®, la eficacia

para evitar casos de cualquier tipo es de alrededor de 67 % y de casi 90 % para evitar hospitalización y casos graves.

La seguridad de la vacuna DENG VAXIA® ha sido materia de controversia, pues se ha observado que la vacunación aumenta el riesgo de hospitalización en niños menores de 9 años y en sujetos sin previa experiencia de dengue (seronegativos). La controversia tiene su origen en la forma en la que se llevó a cabo el estudio clínico de eficacia; aunque no lo discutiremos en detalle, baste decir que la comunidad científica está dividida y, por ello, a pesar de estos datos, la sugerencia de la OMS es que la vacunación con esta formulación puede hacerse en programas públicos, siempre y cuando se lleve a cabo en sujetos seropositivos de regiones endémicas.

No es muy clara la razón por la que la vacuna DENG VAXIA® tiene este comportamiento de riesgo en seronegativos, pues si bien el nivel de anticuerpos generados por la vacunación es diferente entre seropositivos y seronegativos a cualquier edad, el riesgo en seronegativos disminuye conforme aumenta la edad. De hecho, ese podría ser el comportamiento natural del dengue y explicaría por qué los casos graves ocurren por lo general en segundas infecciones y más frecuentemente en niños que en adultos. Lo anterior impone retos para los ensayos clínicos de los candidatos de vacunas, pues las agencias reguladoras sanitarias van a solicitar datos sobre este comportamiento a los productores durante el proceso de registro.

El dengue y ahora la aplicación de la vacuna DENG VAXIA® han tenido un impacto social considerable. Los picos epidémicos y las muertes que se presentan durante éstos en los países endémicos han obligado a emitir alertas de viaje, a modificar los calendarios de eventos masivos y, con cierta frecuencia, a anunciar la remoción de autoridades de salud por supuesta incompetencia; pero quizá el mayor problema se ha generado por la aplicación de un programa público de vacunación con DENG VAXIA® en Filipinas. La discusión respecto a la seguridad de esta campaña en específico ha llevado a la amenaza, por parte del gobierno filipino, de presentar cargos criminales contra los oficiales sanitarios que partici-





paron en la vacunación y los ejecutivos regionales de Sanofi Pasteur que estuvieron involucrados en la venta de la vacuna. La información científica del comportamiento de este programa de vacunación es escasa y probablemente no pueda ser contrastable con la disponible de los ensayos clínicos, pues el esquema de vacuna de tres dosis no se cumplió porque la mayoría de los vacunados sólo fue inoculado con una dosis y ninguno recibió las tres dosis.

En una región de Brasil, por cierto, de baja seroprevalencia (presencia de anticuerpos contra el agente infeccioso), se está terminando de aplicar un esquema de vacunación público con un diseño interesante, pues en las localidades con alta incidencia de dengue el programa se aplicó a sujetos mayores de 12 años y en las localidades con baja incidencia, a escolares de entre 12 y 16 años. En ninguno de los dos casos se seleccionó a los vacunados por seroprevalencia. Hasta donde se sabe, los vacunados no presentan un exceso de hospitalizaciones con respecto a los controles y tampoco se han registrado muertes en este grupo relacionadas con la vacunación. Desafortunadamente, en esta región de Brasil

la transmisión del dengue ha disminuido sin relación con la vacunación, por lo que este hecho deforma la interpretación de los riesgos. Considerando todo, es cuestión de tiempo para que se tenga un esquema seguro y eficaz que mitigue o incluso controle el dengue.

#### **Desarrollo de vacunas contra otros arbovirus**

 La encefalitis causada por el virus del Oeste del Nilo ataca principalmente, en humanos, a adultos mayores y, en otros animales, a caballos. Todavía no hay una vacuna autorizada contra este virus, aunque las formulaciones de las vacunas candidatas han seguido el ejemplo de las vacunas contra el dengue y actualmente se evalúan vacunas vivas atenuadas, como la quimera WNV-Fiebre Amarilla, una cepa atenuada por eliminación de una sección del genoma similar a la formulación en TV-003 de dengue, entre otros ejemplos. Se espera que en los años por venir podamos tener suficiente información para evaluar la eficacia de estas vacunas.



**Autolimitada**

Infección en la que el agente infeccioso es eliminado completamente del humano, en un tiempo corto.

Por su parte, la enfermedad de chikungunya se caracteriza por una fiebre de mediana intensidad, dolor postrante y falla orgánica múltiple que conduce a la muerte, por lo general, asociada a comorbilidades con la diabetes, la hipertensión o la cardiopatía; con frecuencia se desarrolla de manera **autolimitada**, pero en algunos casos se presenta una artritis que puede llegar a ser severa y durar un tiempo sin desarrollar cronicidad. El comportamiento epidemiológico de esta enfermedad se caracteriza por brotes epidémicos muy intensos que, se piensa, agotan a los sujetos susceptibles, y dado que la inmunidad protectora es eficaz y se considera de por vida, el siguiente pico epidémico en la misma región puede presentarse décadas después. En términos de su transmisión, es una enfermedad que no establece endemia. Esto último es el mayor obstáculo para el desarrollo de una vacuna, pues al no dejar casos en los que se puedan probar las expectativas de la vacunación, los ensayos clínicos son imposibles. Un modelo animal ayudaría, pero los ensayos controlados en caballos son limitados y no permiten extrapolar conclusiones al ser humano. No obstante, hay varios candidatos de vacunas que han mostrado ser prometedores en los ensayos preclínicos.

En tanto, el zika se caracteriza por fiebre moderada, sarpullido en el torso y frecuentemente conjuntivitis. Los casos graves se han asociado a la invasión del útero fecundado de mujeres infectadas que produce neuropatología en el producto; la más frecuente, aunque no la única, es la microcefalia. Es un hecho que la infección por el virus Zika en mujeres embarazadas en el primer trimestre es un factor de riesgo para el desarrollo de una neuropatología en el producto, pero la magnitud del riesgo es materia de debate, ya que no conocemos el número total de infecciones que se presentan en el mismo grupo de edad en que ocurren los casos de microcefalia.

Las infecciones con el virus Zika ocurren en regiones donde la transmisión del virus Dengue es intensa y, dado que ambas enfermedades están relacionadas muy cercanamente, las reacciones cruzadas de los anticuerpos hacen muy complicado diferenciar las infecciones recientes por uno u otro virus. Esto ha llevado a preguntarse cuáles serían las interaccio-



nes de las posibles vacunas contra dengue y contra zika. De hecho, se debate si los anticuerpos producidos contra el dengue potencian la infección de zika y si ésta es la causa subyacente de los casos de neuropatología en los bebés de las mujeres embarazadas. No se ha cerrado el debate, aunque con mayor frecuencia se presenta evidencia en el sentido de que la respuesta inmune contra el dengue protege contra la infección del virus Zika. Por estas razones, el desarrollo de una vacuna todavía se encuentra en los primeros ensayos preclínicos.

Como la fiebre chikungunya, el zika se presenta en picos epidémicos y desaparece por muchos años de la región que afectó, así que esto representa otro obstáculo que se tendría que remontar antes de tener un candidato de vacuna. También es posible que no se necesite del todo tener una vacuna contra zika si el esfuerzo y costo de generarla exceden la carga de la enfermedad. Está empezando a ganar terreno entre los expertos la idea de que la atención de la OMS y de las agencias financiadoras de la ciencia en este caso no corresponde con la trascendencia de la infección en la salud pública global.

A pesar de las dificultades que se plantean, existen diversos abordajes para el desarrollo de vacunas contra zika: plásmidos DNA, mRNA, virus inactivados, base química de dengue, base química de fiebre amarilla, RNA de autoamplificación, vacunas vivas atenuadas, virus vectores, etcétera.

## Conclusiones

Las vacunas contra los arbovirus han mostrado su utilidad como herramientas en el control de las enfermedades que estos agentes causan. El éxito de algunas de ellas alienta el desarrollo de otras vacunas para pandemias como la del dengue y, más recientemente, para zika y chikungunya; sin embargo, también se han mostrado las dificultades para el desarrollo de estos biológicos con los estándares de eficacia y seguridad que las agencias regulatorias han establecido recientemente. Así pues, el desarrollo de vacunas no sólo genera un beneficio directo a las poblaciones endémicas de los males que se pretende controlar, sino que también se genera nuevo conocimiento en la inmunología y, con ello, nuevos paradigmas y retos científicos.

### Patricia Cervantes Powell

Sanofi Pasteur.

Patricia.Cervantes@sanofi.com

### Edwin David Mcintosh

Imperial College London.

e.mcintosh@imperial.ac.uk

### José Ramos Castañeda

Instituto Nacional de Salud Pública y Centro de Investigación en Ciencias de la Salud, Universidad Anáhuac.

jramos@insp.mx

## Referencias específicas

Hewson, R. (2016), *Arbovirus vaccines & drug developments*, Salisbury, ESCMID Postgraduate Education Course 2016. Disponible en: <<https://prepare.ersnet.org/lrmedia/2016/pdf/278.pdf>>, consultado el 19 de noviembre de 2019.

OMS, Organización Mundial de la Salud (2018), *Revised SAGE recommendation on use of dengue vaccine*. Disponible en: <[https://www.who.int/immunization/diseases/dengue/revised\\_SAGE\\_recommendations\\_dengue\\_vaccines\\_apr2018/en/](https://www.who.int/immunization/diseases/dengue/revised_SAGE_recommendations_dengue_vaccines_apr2018/en/)>, consultado el 19 de noviembre de 2019.

OPS, Organización Panamericana de la Salud (s. f.), *Acerca de la vacuna contra fiebre amarilla*. Disponible en: <[https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=9838:2014-about-yellow-fever-vaccine&Itemid=41069&lang=es](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=9838:2014-about-yellow-fever-vaccine&Itemid=41069&lang=es)>, consultado el 19 de noviembre de 2019.

Scherwitzl, I., J. Mongkolsapaja y G. Screatton (2017), "Recent advances in human flavivirus vaccines", *Curr Opin Virol*, 23: 95-101. Disponible en: <<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1879625716301675?token=CB9D2DC43E585B425E05403C6414BEEBB17AB77512818D02F49B46535217B0F2BB769E36EA0D7CC70028EF0932855CE7>>, consultado el 19 de noviembre de 2019.

Wilder-Smith, A. *et al.* (2017), "Epidemic arboviral diseases: priorities for research and public health", *Lancet Infect Dis*, 17(3):e101-106. Disponible en: <[https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(16\)30518-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(16)30518-7/fulltext)>, consultado el 19 de noviembre de 2019.

