

BOLETÍN EPIDEMIOLÓGICO | N° 74 - septiembre de 2017

Características de la vacuna contra el dengue aprobada en 17 países, incluida la Argentina

STAFF

Departamento de
Epidemiología

Dirección

DR. DANIEL STAMBOULIAN

Coordinación y redacción

DRA. LILIÁN TESTÓN

Con el aval de FIDEC/FUNCEI

SUSCRIPCIÓN GRATUITA

epidemiologia@funcei.org.ar

MÁS INFORMACIÓN

Twitter: @EpidemiologiaFUNCEI

www.escalainicial.com.ar

Twitter @escalainicial

FUNCEI

French 3037- C1425AWK

C.A.B.A., Argentina.

Tel.: 4809-4242 info@funcei.org.ar

www.funcei.org.ar

FIDEC

2050 Coral Way Suite #407

Miami, Florida 33145

Tel: 305.854.0075

www.fidex-online.org

Características de la vacuna contra el dengue aprobada en 17 países, incluida la Argentina

Autor: Dr. Pablo Elmassian*

El dengue es la enfermedad transmitida por vectores con mayor crecimiento en el mundo. Su incidencia se multiplicó por 30 en los últimos 50 años, y en los últimos cinco años se reportó un número de casos equivalente a la suma de las dos décadas anteriores, según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS). América Latina es el continente que reporta más casos a ese organismo. A nivel mundial, más de la mitad de la población a lo largo de 140 países y territorios reside en zonas de transmisión. Anualmente se infectan alrededor de 390 millones de personas, con tres millones de casos de dengue grave y 25 mil muertes.

La carga económica del dengue puede llegar a los 8.900 millones de dólares; en las Américas se estima un costo de 2.000 millones de dólares anuales en promedio. Así, el impacto económico de esta patología supera ampliamente el de enfermedades

como el cólera, la infección por el virus del papiloma humano, el rotavirus y la rabia canina. El impacto del dengue es mayor en las comunidades más pobres ya que las poblaciones que no cuentan con abastecimiento de agua potable, canalización ni con sistemas apropiados de manejo de residuos sólidos, tienen mayor riesgo de contraer la enfermedad.

Entre los factores que favorecen la diseminación de vectores y el incremento en la incidencia del dengue se destacan:

- El cambio climático y el calentamiento global
- El aumento rápido y desorganizado de la población mundial en áreas urbanas
- La insuficiente provisión de agua potable que obliga a almacenarla en recipientes caseros que suelen estar descubiertos
- La inadecuada recolección de residuos
- La gran producción de recipientes descartables que sirven como criaderos de mosquitos
- La globalización y el aumento de viajes y migraciones
- Las fallas en el control de los mosquitos o vectores

*Texto reproducido con autorización del Newsletter para profesionales de la Salud sobre Vacunas para Adultos N° 5, Dengue, agosto de 2017, FUNCEI/FIDEC. Disponible completo en:

http://www.funcei.org.ar/boletin-epidemiologico/NEWSLETTER_DENGUE_AGOSTO-2017.pdf

Históricamente, la estrategia de prevención y control del dengue se dirigió a controlar al vector. A pesar de los esfuerzos, hay pocos datos sobre el impacto de estas intervenciones en la incidencia de la enfermedad. La ambición de la Organización Mundial de la Salud (OMS) es reducir en un 50% la mortalidad de la fiebre del dengue y en un 25% su morbilidad para el 2020. Como parte de las estrategias de prevención y control integrado para el control del dengue, se incorporó la utilización de la vacuna como un elemento de fundamental importancia.

EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD

Tanto el dengue clásico como el dengue grave tienen como causa uno de los cuatro serotipos de virus flavivirus: DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4. La afección por una de estas variedades crea inmunidad de por vida sólo contra ese tipo, por lo tanto, las personas que viven en un área con presencia endémica de dengue pueden contraer hasta 4 veces la enfermedad.

La infección por dengue puede ser asintomática o causar una enfermedad de variada intensidad. Las infecciones sintomáticas pueden ser leves que se manifiestan con un cuadro febril agudo de duración limitada (2 a 7 días) asociado a intenso malestar general, cefalea, dolor detrás de los ojos, dolor muscular, a veces asociado con una erupción en la piel.

Algunos casos de dengue pueden evolucionar a formas graves, en las que hay manifestaciones hemorrágicas y pérdida de plasma de la sangre que pueden llevar a un cuadro de shock y muerte. Los casos de dengue grave son más frecuentes en personas que ya padecieron dengue por un serotipo (infección primaria) y se infectan nuevamente (infección secundaria) con un serotipo diferente al que le ocasionó el primer episodio. Pero no implica necesariamente que toda infección secundaria conduzca a dengue grave.

Finalmente existen otras formas de presentación menos frecuentes, que se caracterizan por la alteración y el daño especialmente intenso de órganos, pudiendo afectar el cerebro, corazón, hígado y riñones.

El dengue es una patología muy dinámica, en la que en pocas horas un paciente puede pasar de un cuadro leve a formas graves. Al inicio de la fiebre no es posible predecir si evolucionará a una forma grave con riesgo de vida. El periodo durante el cual se produce el descenso de la fiebre y hasta 48 horas después, es el momento crítico de la enfermedad en el que los pacientes pueden presentar complicaciones y riesgo de vida. Si se produce el empeoramiento, es precedido por síntomas y alteraciones de laboratorio conocidos como "signos de alarma".

Los signos de alarma que se deben identificar en el

período mencionado son:

- Dolor abdominal intenso y continuo.
- Vómitos persistentes.
- Sangrado de mucosas (encías, nariz, boca).
- Cambio en el estado mental del paciente: irritabilidad o somnolencia.
- Descenso de plaquetas y aumento del hematocrito.

Al identificar los signos de alarma el personal de salud debe iniciar de modo precoz la reposición de líquidos por vía endovenosa, así se logra prevenir el shock y la mortalidad por dengue.

Las personas que presentan síntomas no deben tomar antiinflamatorios como aspirina, ibuprofeno, diclofenac y dipirona ya que pueden agravar el curso de la enfermedad. El único antitérmico que se puede utilizar es el paracetamol.



Mosquito *Aedes aegypti*

VACUNA CONTRA EL DENGUE

Existen vacunas contra el dengue en diferentes fases de estudio. La OMS elaboró recomendaciones para asegurar su calidad, seguridad y eficacia. Actualmente, solo se dispone de una vacuna (CYD-TDV) que completó satisfactoriamente los estudios de fase III de eficacia clínica y seguridad en países endémicos de dengue.

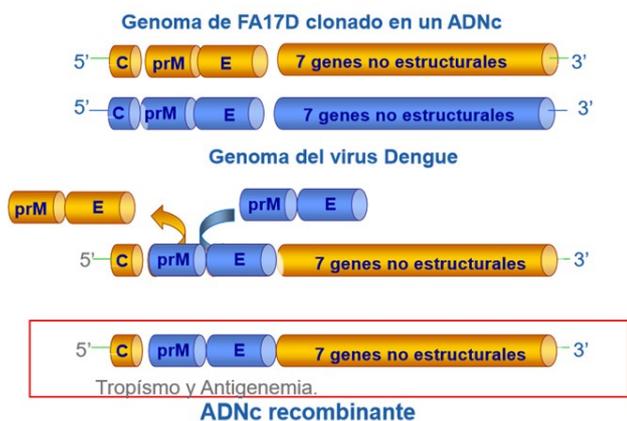
La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) aprobó en marzo de 2017 la vacuna tetravalente contra el dengue de Sanofi Pasteur, que protege contra los cuatro serotipos del virus del dengue a personas de 9 a 45 años que viven en áreas endémicas.

Características de la vacuna CYD-TDV

- Es tetravalente (DEN 1-DEN 2-DEN 3 Y DEN 4),

viva atenuada recombinante.

- Tiene una estructura quimérica con un esqueleto de virus de fiebre amarilla (17YD) vivo atenuado, en el cual se reemplazan los genes que codifican para las proteínas de PrM y E por los genes del virus del dengue. Este proceso se lleva a cabo para cada uno de los virus (DEN1-4).
- El virus de la vacuna está genéticamente modificado. Su base replicativa es el virus de la fiebre amarilla ya que es un virus genéticamente estable para su replicación en forma masiva y para facilitar así la producción de la vacuna.
- El virus modificado que se utiliza para la vacuna no tiene posibilidad de reordenarse con otros virus, no tiene posibilidad de reversión a la virulencia ni puede desarrollar neurotropismo o viscerotropismo porque al virus de la fiebre amarilla se le retiran las proteínas de envoltura que son las responsables de estas reacciones adversas relacionadas con la vacuna de fiebre amarilla.



Esquema y vía de aplicación

La vacuna se aplica en un esquema de tres dosis separadas por 6 meses (0-6-12 meses) por vía subcutánea en sujetos de 9 a 45 años de edad en áreas endémicas.

Contraindicaciones

Embarazo y lactancia; inmunosupresión, hipersensibilidad a los componentes de la vacuna; fiebre o infecciones agudas.

Programa de desarrollo clínico de la vacuna CYD-TDV

Se incluyeron más de 40 mil sujetos, en 25 protocolos de estudios, desarrollados en 15 países de diferentes grados de endemividad.

Estudios pivotaes de eficacia

- Dos estudios aleatorizados y multicéntricos de fase III conocidos como CYD14 y CYD15 se publicaron entre 2014 y 2015.
- Se realizaron en los 10 países con mayor incidencia



5 Estudios fase I en 3 países, (EE.UU., México, Filipinas)
N = 400 sujetos recibieron la vacuna candidata CYD-TDV
Edad: 2-46 años

14 Estudios fase II en 13 países, (EE.UU., Australia, Latinoamérica y Asia)
N = 5400 sujetos recibieron la vacuna candidata CYD-TDV
Edad: 12 meses a 46 años

6 Estudios fase III en 12 países, (Australia, América Latina y Asia)
N = 23000 sujetos recibieron la vacuna candidata CYD-TDV
Edad: 9 meses a 60 años

de esta enfermedad en el mundo. Se incluyeron más de 31 mil pacientes de los cuales 10.275 provenían de países del sureste asiático (2-14 años) y 20.869 de Latinoamérica (9-16 años).

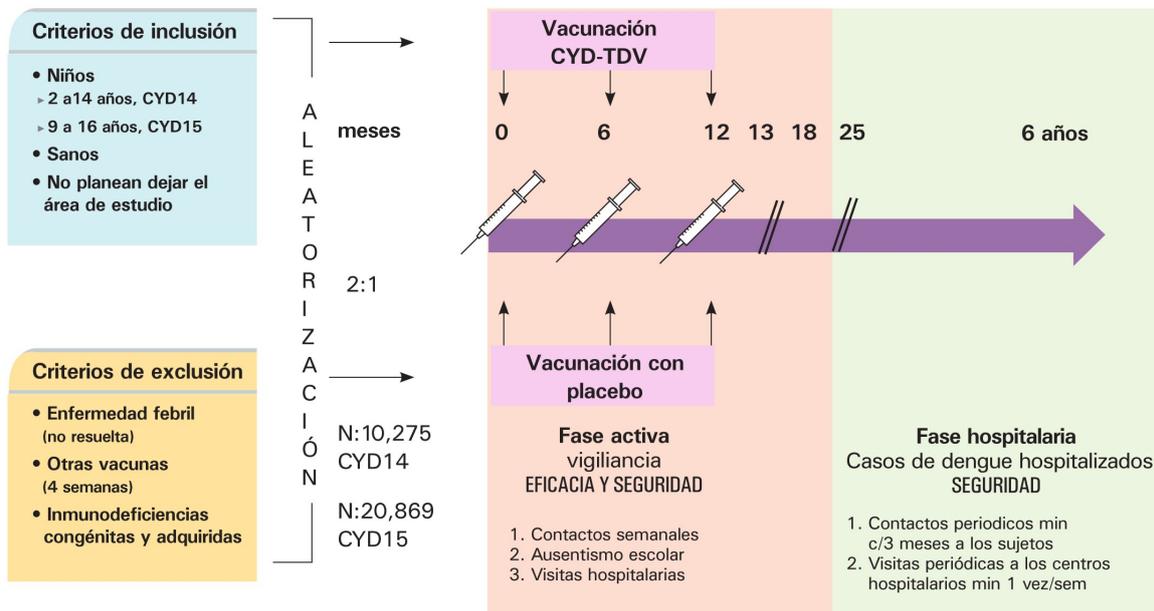
- Se desarrollaron según recomendaciones de la OMS.
- **Constan de dos fases:** una activa con contactos periódicos semanales a los sujetos del estudio y evaluación de todos los casos febriles para evaluar la eficacia de la vacuna para prevenir casos sintomáticos y virológicamente confirmados; **y una hospitalaria** que consta de cuatro años adicionales de seguimiento que se espera completar entre fines de 2017 y principios de 2018. Esta segunda fase está diseñada para evaluar la seguridad de la vacuna a largo plazo con los casos que requieren hospitalización (a la que se define como un subgrupo de seguridad).

Resumen de estudio CYD 14 y CYD15

La vacuna CYD-TDV induce anticuerpos y seroconversión en todos los sujetos que la reciben. En el análisis integrado de ambos estudios, la eficacia media vacunal para proteger contra dengue sintomático confirmado virológicamente fue del 65,6% (IC del 95%, 60,7 a 69,9). Pero esos títulos son más altos en los pacientes seropositivos (con inmunidad previa) que en los seronegativos. Esto se demuestra en el análisis de los individuos vacunados entre 9 y 16 años de edad, donde la eficacia de la vacuna fue de 81,9% y 52,5% respectivamente en aquellos sujetos que eran seropositivos para dengue y seronegativos cuando recibieron la vacuna.

Resumen de los resultados de eficacia. Estudios Asia y América Latina - Fase activa

- Para la reducción de los casos de dengue sintomático



co, se identificó una eficacia del 83,2% para el virus DEN4, 73,6% para el DEN3, 58,4% para el DEN1 y 47,1% para el DEN2.

- **Eficacia muy alta para la prevención de la hospitalización por dengue (80,8%) y para la prevención del dengue grave (93,2%).**
- **Eficacia varía de acuerdo al serotipo, la edad y al estado inmune previo de los vacunados.** Sin embargo, como en los estudios de fase II que se llevaron adelante en países endémicos los niveles de anticuerpos que se observaron en adultos luego de la tercer dosis de la vacuna eran similares o aún mayores que los niveles de anticuerpos observados en adolescentes en los estudios CYD14 y CYD15, y debido a la mayor probabilidad de que esta población tenga exposición previa a la infección por dengue, se espera un nivel similar de protección por la vacuna en la población adulta que el observado en adolescentes.
- No existen datos para poder plantear un esquema alternativo al recomendado de tres dosis, ya que en los estudios de eficacia en Asia cerca del 99% de los sujetos recibieron el esquema completo, así como en los estudios de Latinoamérica, donde el 95% recibió las tres dosis. A pesar de ello, se demostró un efecto protector de la vacuna entre dosis: la eficacia de la vacuna en el análisis combinado entre la dosis uno y la dosis dos fue de 70,8% y entre la dosis 2 y la dosis 3 de un 66,6%.

Seguridad de la vacuna

Durante los dos primeros años de seguimiento de la fase activa de los estudios CYD14 y CYD15 los eventos adversos agudos fueron leves e infrecuentes y similares tanto en el grupo de vacunados como de no

CYD14, Asia-Pacífico CYD15, América Latina

Reducción de casos sintomáticos	
56,5 % (95% CI: 43,8-66,4)	60,8 % (95% CI: 52,0-68,0)
Reducción de casos severos	
80,0 % (95% CI: 52,7-92,4)	95,0 % (95% CI: 64,9-99,9)
Reducción de hospitalizaciones	
67,2 % (95% CI: 50,3-78,6)	80,3 % (95% CI: 64,7-89,5)

vacunados. Al tercer año de la observación de seguimiento de la fase hospitalaria se encontró un aumento en el riesgo de hospitalización por dengue en el grupo de 2 a 5 años vacunado versus el grupo control.

Esto podría indicar la posibilidad de que la vacuna pudiera aumentar el riesgo de inducir formas graves de dengue que requieran hospitalización en individuos naïve (no expuestos previamente a dengue) que son vacunados, estos desarrollarían un cuadro clínico similar al de una infección secundaria por dengue cuando se exponen por primera vez al virus. Pero durante los años 4 y 5 de seguimiento el riesgo relativo de dengue grave en niños vacunados menores de 9 años de edad se redujo. La vacuna no se debe administrar a menores de 9 años, ya que los datos clínicos disponibles no son suficientes para sacar conclusiones sobre el riesgo/beneficio en este rango etario.

Criterios para la utilización de la vacuna

La introducción de una vacuna contra una enfermedad con las características del dengue requiere de un juicio análisis de varios factores más allá de la eficacia vacunal. Se desarrollaron modelos matemáticos para tratar de predecir el impacto de la vacuna CYD-TDV dentro de un programa de inmunización rutinario. Con una cobertura del 80% para 3 dosis y vacunando a partir de los 9 años, todos los modelos encontraron una reducción global de la enfermedad en entornos con intensidad de transmisión moderada a alta (seroprevalencia >50% a los 9 años de edad). Si la seroprevalencia supera el 70%, la reducción en dengue sintomático y hospitalizado oscilaría entre 10%-30% en un periodo de 30 años. Pero los estudios de seroprevalencia previos a la introducción de la vacuna en países con alta carga de enfermedad y de dengue grave no deben ser el factor determinante para la toma de decisión ya que atrasaría una medida que puede ser altamente exitosa para el control de la enfermedad. Otros factores de tipo logístico, programáticos y, por supuesto, financieros tienen importancia crucial en la introducción exitosa de la vacuna. [La primera vacunación pública en el mundo comenzó en Filipinas en abril de 2016 y estuvo dirigida a estudiantes de 4° grado de tres zonas con alta endemicidad. Asimismo, el estado de Paraná, en Brasil, lanzó el primer programa público de vacunación contra el dengue en las Américas. Alrededor de 200.000 personas de entre 9 y 44 años recibieron la primera dosis en agosto y septiembre 2016. La segunda dosis fue aplicada en marzo. Hasta el momento son 17 los países que la aprobaron: México, Filipinas, Brasil, El Salvador, Costa Rica, Paraguay, Guatemala, Perú, Indonesia, Tailandia, Singapur, Bolivia, Camboya, Venezuela, Honduras, Malasia y Argentina.](#)

Durante los últimos dos años, varias organizaciones estudiaron cómo introducir la vacuna tetravalente y dieron recomendaciones sobre la población a vacunar y bajo qué parámetros lograr mayor impacto. El grupo asesor de vacunas de la OMS (SAGE) en su última reunión de julio de 2016 recomendó aplicarla en aquellas áreas en **donde la seroprevalencia supere el 70%**, y definitivamente no aplicarla en donde sea menor al 50% para maximizar el impacto en salud pública y costo-efectividad y alcanzar la meta de la OMS de reducir la carga de esta enfermedad.

Sin embargo, se generan varios desafíos con esta recomendación: el primero es que ni se tienen ni se tendrán con facilidad datos de seroprevalencia en cada región en donde se quiera vacunar; el segundo es cómo medir esa prevalencia estratificada por edad a nivel nacional, subnacional, local y regional y esto plantea aún más desafíos, al igual que la frecuencia con la que se deban realizar estas mediciones. Expertos trabajan en indicadores que puedan usarse como

sucedáneos o equivalentes confiables de la seroprevalencia.

Técnicas de modelaje basadas en incidencia y los datos del entorno epidemiológico ayudarán a proveer esta información.

CONCLUSIONES

- La vacuna CYD-TDV cumple con un perfil de seguridad adecuado y es eficaz para prevenir el dengue en todas sus formas clínicas, incluyendo la infección asintomática y la enfermedad causada por los cuatro serotipos.
- Entre sus mayores fortalezas está la alta eficacia para prevenir el dengue grave y las hospitalizaciones.
- Demostró un perfil de seguridad amplio sin eventos adversos importantes y se puede aplicar en individuos entre 9 y 45 años de edad en áreas endémicas.
- Los países deben evaluar sus datos históricos de incidencia y el comportamiento en relación a la circulación de serotipos (la circulación de más de dos serotipos se considera relacionada con alta transmisión), la frecuencia e intensidad de los brotes, el comportamiento en relación a la gravedad. Si se dispone de datos de seroprevalencia, considerar un mínimo de 50% para la introducción de la vacuna.
- Los estudios de seroprevalencia son un parámetro importante y si se cuenta con ellos son datos fundamentales para la toma de decisiones. El no tenerlos, sin embargo, no debe ser una razón para demorar o diferir la aplicación de la vacuna a poblaciones que la necesitan de manera urgente. La demora en la introducción de vacunas con probada eficacia y seguridad ha sido causa de morbilidad y mortalidad innecesarias que se demostró con otras vacunas como las que protegen contra rotavirus y neumococo.
- A medida que la vacuna se introduzca en las regiones endémicas se podrá tener información para determinar datos relacionados con efectividad vacunal total y por dosis, duración de la protección, impacto de largo plazo y efecto indirecto, entre otros.
- La estrategia de control integral, incluyendo el control de vectores sostenible y bien ejecutado, el cuidado clínico con las mejores prácticas basado en la evidencia y la vigilancia de la enfermedad siguen siendo fundamentales para poder controlar la enfermedad. La vacunación es una herramienta más en el control del dengue, que puede hacer la diferencia en la Estrategia de Gestión Integrada.

Bibliografía

- Shepard D, Undurraga E, Halasa Y, Stanaway J. The global economic burden of dengue: a systematic analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2016;16(8):935-941.
- WHO. Weekly epidemiological record – July 2016 [Internet]. who.int. 2016 [cited 18 August 2016]. Disponible en: <http://www.who.int/wer/2016/wer9130/en/>

- Sarti E, L'Azou M, et al. A comparative study on active and passive epidemiological surveillance for dengue in five countries of Latin America. *International Journal of Infectious Diseases*. 2016;44:44-49.
- WHO/PAHO. Number of Reported Cases of Dengue and Severe Dengue (SD) in the Americas, by Country: Figures for 2015 (to week noted by each country) [Internet]. Paho.org. 2016 [cited 19 August 2016]. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&qid=32910&lang=en
- Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. TDR [Internet]. 2009 [cited 22 August 2016]. Available from: <http://www.who.int/tdr/publications/trainingguideline-publications/dengue-diagnosis-treatment/en/>
- Bhatt S, Gething P, Brady O, Messina J, Farlow A, Moyes C et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 2013;496(7446):504-507.
- Zambrano B. Etioepidemiology of dengue in Latin America. *International Journal of Infectious Diseases*. 2014;21:29.
- Teixeira M, Siqueira J, Ferreira G. Epidemiological Trends of Dengue Disease in Brazil (2000–2010): A Systematic Literature Search and Analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(12): e2520.
- Shepard D, Coudeville L, Halasa Y, Zambrano B, Dayan, G. Economic Impact of Dengue Illness in the Americas. *Am J Trop Med Hyg*. 2011; 84(2):200–207.
- Arauz M, Ridde V, Hernández L. Developing a Social Autopsy Tool for Dengue Mortality: A Pilot Study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;6;10(2):e0117455.
- Hombach J. Guidelines for clinical trials of dengue vaccine in endemic areas. *Journal Clinical Virology*. 2009;46 Suppl 2:S7-9. doi: 10.1016/S1386-6532(09)70287-2.
- Capeding M, Tran N, Hadinegoro S, 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. *The Lancet*. 2014;384(9951):1358-1365.
- Hadinegoro S, Arredondo-García J, Capeding M, Deseda C, Chotpitayasunondh T, Dietze R et al. Efficacy and Long-Term Safety of a Dengue Vaccine in Regions of Endemic Disease. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(13):1195- 1206.
- Gessner BD, Wilder-Smith A. Estimating the public health importance of the CYD-tetravalent dengue vaccine: Vaccine preventable disease incidence and numbers needed to vaccinate. *Vaccine*. 2016;29;34(20):2397-401.
- Governo reforça campanha de vacinação contra a dengue. Secretaria Da Saúde no Governo do Paraná [Internet]. 2016 [consultado el 19 de agosto de 2016]. Disponible en: <http://www.saude.pr.gov.br/modules/noticias/article.php?storyid=5015&tit=Governoreforcacampanha-de-vacinacao-contra-a-dengue>
- Development of dengue vaccines a review of the status and future considerations: Report of the Americas Dengue Prevention Board Meeting [Internet]. DVI. 2016 [cited 22 August 2016]. Disponible en: <http://www.denguevaccines.org/sites/default/files/Americas%20Dengue%20Prevention%20Board%20-%20Bogota%202015.pdf>
- Vannice K, Roehrig J, Hombach J. Next generation dengue vaccines: A review of the preclinical development pipeline. *Vaccine*. 2015;33(50):7091-7099.
- Documento de posición de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica en apoyo a la Iniciativa Internacional contra el Dengue. Septiembre de 2016.