



Vacuna de dengue

Dengue Vaccine

Armando Reyes-Cadena

El dengue es la enfermedad transmitida por vector de más rápida propagación en el mundo. Según una estimación reciente, se producen 390 millones de infecciones por dengue cada año (IC95%: 284-528 millones), de las que 96 millones (67 a 136 millones) se manifiestan clínicamente (cualquiera que sea la gravedad de la enfermedad).¹ Otro estudio de prevalencia del dengue estima que 3900 millones de personas de 128 países, cerca de la mitad de la población mundial, habita en zonas endémicas y están en riesgo de infección por este virus.² En los últimos 50 años, la incidencia del dengue se ha incrementado 30 veces, con las tasas más altas en la población infantil.³

En general, la expansión geográfica del virus se ha limitado por la sensibilidad a la temperatura de su principal vector: *Aedes aegypti*. Sin embargo, el segundo vector más importante, *Aedes albopictus*, tiene una tolerancia a la temperatura más alta, es el responsable de la transmisión viral en casos de dengue autóctonos en Europa. La globalización y los cambios climáticos pueden contribuir al aumento en la cantidad de casos en países no tropicales en los siguientes años.³

Según la Organización Mundial de la Salud alrededor de 500,000 personas padecen dengue grave cada año, la mayoría son niños que requieren hospitalización y aproximadamente 2.5% fallecen. En México, cerca de 50% de la población vive en zonas endémicas para dengue y la enfermedad prevalece en 28 de los 32 estados de la República Mexicana.³

Se considera que en México el dengue es la enfermedad viral transmitida por vector de mayor importancia, hay diversos factores que la favorecen: circulación viral cíclica de los cuatro serotipos, altas densidades vectoriales, fenómenos asociados con el cambio climático, deficientes servicios públicos con escasez en la dotación de agua, mala disposición de la basura, falta de percepción de riesgos y escasa participación comunitaria en las actividades de prevención, entre otros. En nuestro país, el grupo de edad más afectado por la fiebre del dengue y por la fiebre hemorrágica es el de 15 a 19 años.

Adscrito a la consulta externa de Pediatría.

Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

Recibido: 29 de enero 2020

Aceptado: 20 de febrero 2020

Correspondencia

Armando Reyes Cadena
cadenadr@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

Reyes Cadena A. Vacuna de dengue.
Acta Pediatr Mex 2020;41(2):99-104.

Los 4 serotipos son: DEN -1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4, para cada uno de estos existen algunas variantes genotípicas. Los diferentes serotipos circulan de forma variable en las distintas regiones y países durante un mismo período. Cuando una persona es infectada por un serotipo y se recupera de la infección, adquiere inmunidad de por vida contra ese serotipo, también de forma temporal adquiere inmunidad cruzada contra los otros tres serotipos. Las infecciones posteriores causadas por otros serotipos aumentan el riesgo de padecer dengue grave.

Los mecanismos patogénicos subyacentes al fenotipo variable de la enfermedad son solo parcialmente entendidos. La infección primaria da como resultado inmunidad serotipo-específica para toda la vida. La protección cruzada para otros serotipos es incompleta y se limita a pocos meses después de la infección. Además, la formación de reacción cruzada con anticuerpos no neutralizantes en la segunda infección con un serotipo diferente puede desencadenar una respuesta inflamatoria sistémica perjudicial.⁴

Aún no se conocen todos los determinantes que llevan a la enfermedad grave, pero se han reconocido algunos factores de riesgo de dengue grave: edad menor de 15 años, embarazo, comorbilidades (diabetes mellitus, hipertensión arterial, asma, enfermedad hepática previa), entre otros.

La reducción o prevención de la transmisión del virus del dengue depende de la vigilancia epidemiológica y del control de los mosquitos vectores o la interrupción del contacto humano-vector. El control de *Aedes aegypti* se consigue, sobre todo, con el cuidado ambiental, que busca cambiar el entorno a fin de prevenir o minimizar la propagación de los vectores y el contacto humano con el patógeno del vector, destruyendo, alterando, eliminando o reciclando los recipientes no esenciales que sirven de hábitats larvarios; retirando los recipientes que son hábitats propicios para

la oviposición y que habilitan el desarrollo de las etapas acuáticas.

La población debe recibir información acerca del cuidado ambiental para el control de vectores, las actividades deben impulsarse y promoverse para que formen parte del cuidado diario.

Puesto que el dengue es un importante problema de salud pública global y el ser humano el principal huésped amplificador del virus, se requieren pautas adicionales a las principales medidas de prevención y control, vigilancia epidemiológica y control de vectores.

Debido a que no existe tratamiento específico para el dengue, la vacunación se suma a las medidas de prevención de la transmisión del virus del dengue.

A finales de 2015 obtuvo su registro en México la vacuna tetravalente de virus atenuados contra el dengue (CYD-TDV o Dengavaxia[®]) para personas de 9 a 45 años residentes en zonas endémicas.⁵

Los criterios, aprobados en junio 2016, que deben cumplir las instituciones del Sistema Nacional de Salud de México para la vacunación contra el dengue son:

1. Las áreas geográficas deben tener seroprevalencia igual o mayor al 60% en la población.
2. Incidencia acumulada superior a la media nacional en por lo menos uno de los últimos 5 años.
3. Notificación de casos confirmados de dengue durante al menos 20 semanas continuas del año previo.
4. Proporción anual de casos graves mayor o igual al 1% en relación con el total de casos de fiebre con signos de alarma y casos graves notificados.



5. Defunciones por dengue en al menos uno de los últimos 5 años.
6. Co-circulación de al menos dos serotipos, y/o circulación de los serotipos 3 y/o 4.

La vacuna de dengue CYD-TDV se ha evaluado en tres ensayos clínicos al azar, fase 3, de forma paralela, conocidos como CYD 14 y CYD15, y en un ensayo fase 2b llamado CYD 23/57, efectuado en Tailandia. El estudio CYD14 se llevó a cabo en Asia (Indonesia, Malasia, Filipinas, Tailandia y Vietnam), con 10,275 participantes de 2-14 años en la primera vacunación. El estudio CYD 15 se llevó a cabo en América Latina (Brasil, Colombia, Honduras, México y Puerto Rico) con 20,869 participantes de 9-16 años de edad en su primer momento de vacunación. El protocolo incluye un seguimiento hospitalario de 4 años más.⁶ **Cuadros 1 y 2**

Cuadro 1. Características de la vacuna de dengue

Elaborada con células Vero sin suero por tecnología de ADN recombinante
 Incluye los cuatro serotipos (1,2,3 y 4)
 Cada dosis contiene 4.5-6.0 log₁₀ DICCC (Dosis que infecta al 50% de los cultivos celulares) para cada serotipo
 Vacuna liofilizada, combinada
 Quimérica, contiene genes estructurales del virus de dengue insertados en cepa 17 D de la vacuna de fiebre amarilla.
 Tiene un estabilizador, sin adyuvantes ni conservantes
 Diluyente, según presentación, cloruro de sodio al 0.4% o al 0.9%⁴

Cuadro 2. Presentación de la vacuna contra dengue (CYD-TDV)

Monodosis	Multidosis
Caja con frasco ampula con polvo liofilizado y una jeringa prellenada con 0.5 mL de diluyente (solución de cloruro de sodio al 0.4%) para una dosis.	Caja con 5 frascos ampula con polvo liofilizado con 5 dosis cada uno; 5 frascos ampula con 2.5 mL de diluyente (solución de cloruro de sodio al 0.9%) para 5 dosis cada uno.

La vacuna debe conservarse entre 2 a 8 °C en el primer estante del refrigerador y entre 4 a 8 °C en el termo. Después de reconstituida debe aplicarse en un plazo máximo de 6 horas, protegida de la luz.⁶

Los frascos abiertos que se lleven al campo deben desecharse al término de la jornada; los frascos cerrados pueden regresarse a la red de frío de la unidad de salud. Los frascos abiertos en la unidad de salud pueden conservarse durante 7 días.⁶

Esquema de vacunación

Tres dosis con intervalo de 6 meses entre cada una (0-6-12 meses)

Dosis: 0.5 mL, vía subcutánea, región deltoidea del brazo izquierdo.

El régimen para niños y adultos es el mismo.

Postura de la OMS respecto de a la vacuna de dengue (julio 2016)

La vacuna de dengue CYD-TDV solo debe aplicarse a individuos habitantes en áreas geográficas donde los datos epidemiológicos indiquen una alta carga de la enfermedad (seroprevalencia de 70% o mayor en el grupo de edad objetivo de vacunación).

La vacuna no está indicada cuando la seroprevalencia es inferior a 50% en el grupo de edad objetivo de vacunación.

La aplicación de CYD-TDV a la población donde la seroprevalencia es baja en el grupo de edad considerado para la vacunación no está recomendada.

Por la asociación de CYD-TDV con aumento del riesgo de hospitalización y enfermedad por

dengue severa en el grupo de 2-5 años, la vacuna no está recomendada para aplicarse a niños menores de 9 años.

Debe efectuarse seguimiento a largo plazo para dengue severo, en particular en sujetos seronegativos vacunados.

Información de la OMS (septiembre 2018)

CYD-TDV ha demostrado, en ensayos clínicos, su eficacia y seguridad en individuos seropositivos, con incremento del riesgo de dengue severo en quienes cursaron la primera infección espontánea por dengue después de la vacunación (individuos seronegativos).

Solo las personas con evidencia de infección pasada por dengue deben vacunarse con base en el reporte de examen de anticuerpos, o en un documento de laboratorio que confirme infección pasada por dengue. Si el tamizaje pre-vacunación no es posible, la vacunación debe considerarse en áreas con documentación reciente de tasas de seroprevalencia de al menos 80% para la edad de 9 años.

Pueden necesitarse exámenes de tamizaje porque son sumamente específicos y así evitar vacunar a personas realmente seronegativas; tener una alta sensibilidad asegura que una gran proporción de personas seropositivas se vacunen.

La decisión de implementar una estrategia de tamizaje prevacunación con los exámenes disponibles requiere una estimación cuidadosa en cada país, incluida la sensibilidad y especificidad de los exámenes disponibles.

La vacuna debe aplicarse a personas en el grupo de edad indicado, que en la mayoría de los países es de 9-45 años. El grupo de edad objetivo para la vacunación depende de la intensidad de transmisión de dengue en cada país.

En viajeros en quienes se ha documentado la enfermedad por dengue o son seropositivos debe considerarse la vacunación antes del viaje a sitios con alta transmisión de dengue.

Hay una necesidad urgente de desarrollar exámenes diagnósticos rápidos sumamente específicos y sensibles para determinar el estado serológico de dengue.⁷

La eficacia de la vacuna contra la enfermedad sistemática de dengue, confirmada virológicamente, se evaluó en los estudios CYD14 y CYD 15 durante la fase activa de la vigilancia (25 meses después de la tercera dosis), en el estudio CYD 14 fue de 56.5% (IC95%: 43.8-66.4), y en el estudio CYD 15 fue de 60.8% (IC95%: 52- 68).

En los ensayos CYD 14 y CYD 15, la eficacia de la vacuna fue menor frente a los serotipos 1 (50.2%; IC95%: 35.6-61.5%) y 2 (39.6%; IC95%: 18.7-55.2%) que frente a los serotipos 3 (74.9%; IC95%: 65.1-82.0) y 4 (76.6%; IC95%: 65-84.4).

La eficacia de la vacuna para evitar la hospitalización por enfermedad por dengue fue de 72.7% (IC95%: 62.3-80.3) y de 80.8% (IC95%: 70.1-87.7) entre los participantes de todas las edades y los mayores de 9 años, respectivamente.

La vacuna protege 80.3% de las hospitalizaciones y 95.5% de casos graves de dengue. De acuerdo con la edad, en individuos de 9 años o más la eficacia en prevención de hospitalizaciones fue de 80.8% y de dengue grave 93.2%.⁷

Viajes y vacunación contra dengue

El dengue es endémico en al menos 100 países de Asia, América y África. México es una región de alto riesgo de transmisión de dengue. Todos los viajeros a otros países (motivo de viaje distinto a placer convencional y con un viaje mayor o



igual a 30 días) y los viajeros frecuentes (4 o más viajes por año) cuyo itinerario contemple la estancia en países donde el dengue sea endémico, deberán solicitar consejo médico especializado para valorar la prescripción correcta de la vacuna contra dengue. La indicación dependerá, además del itinerario del viaje, de los factores de riesgo de cada persona. Deben demostrarse las ventajas de la vacunación *versus* los riesgos de efectos adversos. Si está indicada debe vigilarse la completa aplicación del esquema de tres dosis.

Especial atención para anticipar el esquema de vacunación es en los individuos cuyo motivo sea por misiones o voluntariado, de rescate, de aventura, estudios o investigación relacionado con prácticas de campo (biología, veterinaria, agricultura, entre otras), viaje de trabajo (tripulación marítima, servicio exterior mexicano).

Se recomienda iniciar el esquema de la vacuna contra dengue con un mínimo de 10 días previos al arribo a la zona con riesgo.⁸

Seguridad de la vacuna

Los eventos sistémicos se produjeron en 66.5% de los vacunados con CYD-TDV, en comparación con 59% de los que recibieron placebo.⁷

Cuadro 3

Los eventos locales en el sitio de la inyección se registraron en 49.6% de los vacunados con CYD-TDV *versus* 38.5% de los que recibieron placebo.**Cuadro 4**

No se identificaron problemas de seguridad al administrar la vacuna de dengue conjuntamente con la de fiebre amarilla, DPAT-IPV/Hib, y vacuna triple viral (SRP). Los perfiles de inmunogenicidad fueron satisfactorios tanto para CYD-TDV como para las vacunas que se administraron simultáneamente. **Cuadro 5**

Cuadro 3. Eventos sistémicos

Eventos sistémicos	Porcentaje
Cefalea	Más de 50%
Malestar general	Más de 40%
Mialgia	Más de 40%
Fiebre	5% en mayores de 18 años 16% entre los 9 a 17 años

Cuadro 4. Eventos locales

Evento local	Porcentaje
Dolor	49.2% de los vacunados de 9 a 17 años 45.2% en mayores de 18 años

Cuadro 5. Contraindicaciones y precauciones

Reacción alérgica grave (anafilaxia) a una dosis previa o a cualquier componente de la vacuna.
 Personas con inmunodeficiencia congénita o adquirida incluidas: terapias inmunosupresoras (quimioterapia) o dosis altas de corticoesteroides sistémicos administrados durante 2 semanas o más. La administración diaria de 20 mg o 2 mg/kg de peso de prednisona o fármacos equivalentes es una dosis sustancialmente inmunosupresora. Se aconseja esperar hasta que la función inmunitaria se haya recuperado; es decir, al menos 4 semanas después de suspender el tratamiento, antes de administrar la vacuna contra dengue.
 Personas con infección sintomática por VIH.
 Personas con infección asintomática por VIH cuando esté acompañada de pruebas de deterioro de la función inmunitaria.
 Embarazadas: no vacunar.
 Menores de 9 años y mayores de 45 años de edad: no vacunar porque los datos clínicos disponibles no son suficientes para sacar conclusiones sobre el riesgo-beneficio de la vacuna contra el dengue en esta población.
 Enfermedad aguda, moderada o grave, con o sin fiebre, aplazar la vacunación.

En suma, la vacuna puede disminuir la enfermedad y la necesidad de hospitalización en 20-30% en zonas de alta transmisión de dengue. En lugares donde la transmisión del virus es baja puede haber aumento de hospitalizaciones por

enfermedad por dengue en seronegativos. La vacuna funciona como una infección natural semejante a una primera o segunda infección de acuerdo con la inmunidad del huésped. La vacuna podrá ser favorable en áreas donde la transmisión del virus es alta, pero en las zonas de baja transmisión habrá riesgo de hospitalización.

Cuando las personas seronegativas se vacunan adquieren una protección transitoria, que decae y aumenta el riesgo de enfermedad grave cuando se enfrenta a una infección primaria; en los individuos que ya tuvieron dengue la vacunación funciona como refuerzo de la inmunidad.

La vacuna no es eficaz en 100% porque tiene relación con la inmunidad previa de dengue, con los serotipos de virus circulantes y con la edad del individuo a vacunar, las estrategias de control ambiental para el vector deberán continuar y reforzarse.

La vacunación no sustituye las actividades del personal de salud para mejorar el reconocimiento, atención y diagnóstico de dengue.

REFERENCIAS

1. Bhatt S, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 2013, 496: 504-507. <https://doi.org/10.1038/nature12060>.
2. Brady OJ, et al. Refining the global spatial limits of dengue virus transmission by evidence based consensus. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016; 6: e1760. doi: 10.1371/Journal.pntd.0001760.
3. Hernández-Porras M, González Saldaña N. Dengue: la siguiente enfermedad prevenible por vacunación. *Rev Enferm Infecc Pediatr* 2014; 28: 545-9.
4. Elling R, et al. Dengue Fever in Children. Where are we now? *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2013; 32 (9): 1020-22. doi: 10.1097/INF.0b013e31829fd0e9
5. Arredondo-García JL. Primera vacuna contra el dengue. *Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica* 2017; 30 (1): 4-5.
6. Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud. Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la adolescencia. Programa de Vacunación Universal. Lineamientos de Vacunación contra Dengue 2017. Páginas 1-19. Disponible en https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/305805/Anexo_1.LINEAMIENTOS_DENGUE_2019.pdf
7. Thomas S, Yoon I. A Review of Dengvaxia: development to deployment. *Hum Vaccin Immunother* 2019; 15 (10): 2295-14. doi: 10.1080/21645515.2019.1658503
8. Clínica de atención preventiva del viajero. UNAM. Vacuna dengue. Disponible en <http://clinicadelviajero.com.mx/2015/04/02/dengue-2/>