

INFORME ULTRARRÁPIDO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNA TETRAVALENTE PARA DENGUE (Dengvaxia^{NR})

PROGRAMA DE ETS - ANMAT

Fecha de realización: 30/06/2017

Fecha de última actualización: 30/05/2017

Código interno: IURETS0013_20160830_ANMAT

ÍNDICE

Resumen para la Comunidad	3
Resumen Ejecutivo	5
Introducción y contexto	8
Información Epidemiológica	9
La enfermedad	10
Desafío de la vacuna	13
Tecnología	14
Objetivo	16
Búsqueda y análisis de la evidencia	16
Criterios de Elegibilidad de los estudios	16
Búsqueda y selección bibliográfica	17
Resumen de los resultados y conclusiones	18
Discusión	31
Conclusión	33
Conflicto de intereses	34
Bibliografía	35

RESUMEN PARA LA COMUNIDAD

Antecedentes y Contexto

El dengue es una enfermedad viral transmitida al ser humano por la picadura de mosquitos, siendo el *Aedes Aegypti* el más frecuentemente involucrado en la transmisión. Existen 4 serotipos del virus Dengue (Dengue 1, 2, 3 y 4). La enfermedad por Dengue cursa con presentaciones clínicas de muy diferente gravedad, pudiendo causar cuadros severos e inclusive la muerte. Se puede presentar en forma asintomática, un cuadro febril simil-gripal, o como fiebre hemorrágica por dengue con diferentes severidades.

El mayor riesgo de enfermedad severa por Dengue se asocia a segundas infecciones con diferente serotipo al que causó la primera infección por Dengue. También tienen mayor riesgo de enfermedad severa los lactantes que adquieren anticuerpos de sus madres en el embarazo, y que cursan su primera infección en los primeros meses de vida.

No existe tratamiento específico para la enfermedad por Dengue, pero la detección oportuna y el acceso a la asistencia médica adecuada disminuyen las tasas de mortalidad por debajo del 1%.

En la Argentina es epidémico, y la ocurrencia de casos es prioritaria en los meses de mayor temperatura (noviembre a mayo) en estrecha relación con la ocurrencia de brotes en los países limítrofes. Argentina no es un país endémico para Dengue.

En marzo de 2017, ANMAT aprobó la primera vacuna para prevención de Dengue llamada Dengvaxia^{NR} y desarrollada por laboratorio Sanofi Pasteur.

La presente Evaluación de Tecnología tiene como objetivo analizar la eficacia y seguridad de dicha vacuna.

Resultados

Se analizaron 16 estudios relacionados a los objetivos de seguridad y eficacia de Dengvaxia^{NR}.

Las investigaciones presentadas fueron realizadas en países que, a diferencia de Argentina, son endémicos para Dengue. Por este motivo, la mayoría de los participantes de las investigaciones presentaban al ingreso al estudio inmunidad previa para al menos un serotipo de Dengue (entre 68 y 79,4%).

La vacuna resultó segura. Los eventos adversos más frecuentemente reportados fueron leves, se presentaron en los 3 primeros días luego de la administración de la vacuna y resolvieron espontáneamente en aproximadamente 3 días. En los participantes que recibieron vacuna CYD-TDV la frecuencia de eventos adversos solicitados (esperados y reportados por participantes del estudio en formularios específicos según protocolo) locales, fue: dolor entre 30,9% y 69,3% de los participantes en diferentes publicaciones; eritema 2,8% a 46,7%; y edema 2% a 38,7%. Respecto de los eventos adversos sistémicos: cefalea se presentó en 35% a 57%; malestar entre 24,5% a 33%; mialgia 20% a 31%; astenia 13% a 35%. No hubo diferencias significativas en la frecuencia de los eventos adversos mencionados respecto al grupo placebo.

Respecto a los eventos adversos serios, se reportan cinco episodios que fueron relacionados con la vacunación con CYD-TDV en toda la evaluación y no hubo muertes atribuibles.

La vacuna contra el dengue demostró, en estudios realizados en población con elevada seroprevalencia para dicha enfermedad, que podría evitar dos tercios de los casos de dengue causados por los cuatro serotipos del dengue. En estudios de eficacia realizados en 10 países endémicos de América Latina y Asia, la vacuna

contra el dengue también previno 8 de cada 10 hospitalizaciones causadas por dengue y el 93% de los casos graves de dengue, como la forma hemorrágica mortal de la enfermedad, durante el período de seguimiento de 25 meses.

Sin embargo, en pequeños subgrupos sin inmunidad previa para Dengue, la eficacia fue marcadamente menor: 52,5% pero podría ser tan baja como 5,9%.

Conclusiones

Dengvaxia^{NR} es la primera y única vacuna aprobada para prevención de dengue a nivel mundial. Es una vacuna con un perfil de seguridad adecuado. Se encuentra aprobada para su uso en niños mayores de 9 años y adultos hasta la edad de 45 años.

Los estudios han sido realizados en poblaciones endémicas para Dengue. Según el ministerio de Salud de la Nación, la Argentina no es un país endémico para dicha enfermedad.

En poblaciones con elevada prevalencia de inmunidad previa para algún serotipo viral, la vacuna demostró ser segura y eficaz para prevenir la enfermedad y sus formas graves.

En nuestro país no está incluida en el calendario de vacunación obligatoria.

RESUMEN EJECUTIVO

Antecedentes y Contexto

El dengue es una enfermedad viral, causada por cuatro serotipos del virus Dengue (DEN1, DEN2, DEN3 y DEN4) y transmitida al humano por mosquitos del género Aedes. A nivel mundial, el afecta 390 millones de personas por año, causando 96 millones de infecciones sintomáticas y medio millón de formas clínicas severas.

El comportamiento del dengue en la Argentina es epidémico, y la ocurrencia de casos se restringe a los meses de mayor temperatura (noviembre a mayo), en estrecha relación con la ocurrencia de brotes en los países limítrofes. Si bien la Argentina no ha evidenciado, hasta el momento, una epidemia de dengue en su territorio, se verifica la presencia del vector en la mayoría de las provincias del país. Por lo tanto, la introducción del virus dengue se produce a partir de viajeros infectados provenientes de países con circulación viral.

La enfermedad puede presentarse en forma asintomática, como un cuadro febril inespecífico o puede causar las formas severas de la patología con hemorragia y shock. Las infecciones secundarias de dengue (infección por un serotipo viral seguida por infección por un serotipo DEN diferente), aumentan el riesgo de formas graves de la enfermedad (fiebre hemorrágica por dengue y síndrome de shock por dengue). Los anticuerpos anti-dengue transferidos pasivamente de madres a lactantes también incrementan el riesgo de estas formas clínicas en niños durante cierto tiempo. Es por este motivo que el estado inmunitario previo del paciente es un factor clave en el análisis de los riesgos de enfermar y de los posibles efectos de la vacunación. No existe ningún tratamiento específico para la enfermedad por Dengue, sólo tratamiento sintomático. Para la prevención se utilizan medidas medioambientales de control del vector y protección personal contra los mosquitos. En marzo 2017, la ANMAT aprobó la vacuna Dengvaxia^{NR}, una vacuna tetravalente (contiene los 4 serotipos de dengue) a virus vivos atenuados. Ésta constituye la única vacuna aprobada para prevención de dengue a nivel mundial. Se encuentra aprobada en 16 países: Argentina, Bolivia, Brasil, Camboya, Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Indonesia, Malasia, Méjico, Paraguay, Perú, Filipinas, Singapur, Tailandia y Venezuela.

Objetivo

Evaluar la seguridad y la eficacia de la vacuna tetravalente para Dengue Dengvaxia^{NR} en la práctica clínica.

Método

Para realizar la presente evaluación de tecnología sanitaria, se realizó una búsqueda en bases de datos. Se consideraron para su análisis aquellas publicaciones en inglés o castellano cuyo objetivo fuera la eficacia y/o seguridad de la vacuna tetravalente (Dengvaxia^{NR}) exclusivamente. Se encontraron 305 publicaciones y se incluyeron 16 para la evaluación.

Resultados

Para el punto final eficacia se incluyeron 4 estudios clínicos controlados y aleatorizados.

Villar L. et al: Participaron 20.869 niños, 13.920 recibieron la vacuna y 6.949 recibieron placebo. En el análisis por intención de tratar, que incluyó a todos los niños con al menos una dosis de vacuna desde el mes 0 al 25, la eficacia de la

vacuna fue 64,7% (IC95% 58,7 a 69,8). La eficacia de la vacuna fue 83,7% (IC 95% 62,2 a 93,7) en niños que previamente habían sido expuestos al virus dengue (niños con anticuerpos positivos al ingreso), mientras que en los niños sin inmunidad previa la eficacia fue de 43,2% (IC95% -61,5 a 80). La eficacia de la vacuna para hospitalizaciones por dengue fue 80,3% (IC 95% 64,7 a 89,5). Respecto del dengue severo la eficacia fue 91,7% (IC 95% 31,4 a 99,8). Para fiebre hemorrágica por dengue, la eficacia fue 90% (IC 95% 10,7 a 99,8).

Capeding MR, et al: Participaron 10.275 niños, 6.851 recibieron la vacuna y 3.424 recibieron placebo. La eficacia de la vacuna fue 56,5% (IC 95% 43,8 a 66,4). Y fue superior en los participantes con inmunidad previa para dengue. La eficacia de la vacuna para fiebre hemorrágica por dengue fue 88,5% (IC95% 58,2 a 97,9). La eficacia respecto de la hospitalización por dengue fue de 67,2% (IC95% 50,3 a 78,6).

Sabchareon A, et al: Participaron 4.002 niños. Vacuna 2.669 y control 1.333. La eficacia en el análisis por intención de tratar fue de 34,9% (IC95% 6,7 a 54,3).

Hadinegoro SR, et al: El riesgo relativo de internación para dengue en niños vacunados de 9 años o mayores fue 0,50 (IC95% 0,29 a 0,86).

La vacuna Dengvaxia^{NR} demostró una eficacia de 65,6% (IC95% 60,7 a 69,9) en mayores de 9 años. Dicha eficacia es menor en poblaciones sin inmunidad previa para Dengue: Sub-análisis eficacia en seronegativos al ingreso: 52,5% (IC95% 5,9 a 76,1).

Seguridad: se registraron eventos adversos solicitados (esperados y reportados por participantes del estudio en formularios específicos según protocolo) locales y sistémicos en subgrupos de pacientes que registraban determinados síntomas y signos pos vacunación. Los eventos adversos solicitados locales y sistémicos se presentaron con frecuencias similares en los grupos que recibieron vacuna y placebo. En los participantes que recibieron vacuna CYD-TDV la frecuencia de eventos adversos solicitados locales, fue: dolor entre 30,9% y 69,3% de los participantes en diferentes publicaciones; eritema 2,8% a 46,7%; y edema 2% a 38,7%. Respecto de los eventos adversos sistémicos: cefalea se presentó en 35% a 57%; malestar entre 24,5% a 33%; mialgia 20% a 31%; astenia 13% a 35%.

Respecto a los eventos adversos serios, se reportan cinco episodios que fueron relacionados con la vacunación con CYD-TDV: un caso de encefalomiелitis aguda diseminada, sin aislamiento viral en sangre ni líquido cefalorraquídeo, presentó recuperación sin secuelas; una crisis asmática moderada 16 hs post vacunación de la primera dosis; un caso de urticaria alérgica 4 hs luego de la segunda dosis; un caso de polineuropatía periférica y meningitis viral 3 días luego de la primera dosis de vacuna (no hubo detección de virus vaccinal en las muestras del paciente); un participante presentó convulsiones 18 hs luego de la primer dosis de vacuna (no hubo detección de virus vaccinal en las muestras del paciente).

Conclusiones

Dengvaxia^{NR} es la primera y única vacuna aprobada para prevención de dengue a nivel mundial. Es una vacuna con un perfil de seguridad adecuado. Se encuentra aprobada para su uso en niños mayores de 9 años y adultos hasta la edad de 45 años.

La vacuna contra el dengue demostró en estudios realizados en población con elevada seroprevalencia para dicha enfermedad que podría evitar dos tercios de los casos de dengue causados por los cuatro serotipos del dengue. En los mencionados Programa ETS – ANMAT Vacuna tetravalente Dengue

estudios de eficacia a gran escala realizados en 10 países endémicos de América Latina y Asia, la vacuna contra el dengue también previno 8 de cada 10 hospitalizaciones causadas por dengue y el 93% de los casos graves de dengue, como la forma hemorrágica mortal de la enfermedad, durante el período de seguimiento de 25 meses.

Sin embargo, su eficacia en poblaciones seronegativas para Dengue es menor. Según la OMS su uso estaría justificado en regiones con una tasa de seroprevalencia para Dengue mayor al 70%. En nuestro país no está incluida en el calendario de vacunación obligatoria.

En los estudios realizados con Dengvaxia^{NR} se encontró que en el grupo de niños menores (2 a 5 años) que recibieron la vacuna, se ha registrado, durante el tercer año de seguimiento, mayor riesgo de presentación clínica severa de la enfermedad respecto a los niños que recibieron placebo. Las hipótesis respecto de la causa de los cuadros clínicos más severos en niños, en dicho rango etario, son: por un lado que sea un fenómeno asociado con la edad, por sistema inmune inmaduro al momento de recibir la vacuna; por otro lado, la vacuna podría actuar como una primera infección (dado que a pesar de que los estudios fueron realizados en países endémicos para Dengue, los niños de menor edad tienen menor tiempo de exposición natural al virus, y menores tasas de seroprevalencia). De este modo, al enfrentarse con la infección por virus wild type, funcionaría como segunda infección y ello causaría la mayor severidad clínica.

Su uso en poblaciones con baja prevalencia para Dengue requiere mayor investigación, dado el potencial riesgo de enfermedad severa en pacientes vacunados sin inmunidad previa para Dengue. Un estudio de seguimiento a largo plazo de participantes que recibieron vacuna CYD-TDV reporta, durante el tercer año de seguimiento post primera dosis, un aumento en el riesgo de hospitalización por dengue en participantes entre 2 a 5 años en el grupo vacunado versus el grupo control, (RR 7,5 95% IC 1,2% a 313,8%). Este mayor riesgo de enfermedad severa por dengue en niños vacunados se podría hipotetizar por la mayor prevalencia de niños sin inmunidad previa para dengue al momento de ser vacunados en ese grupo etario. En estos niños, la subsecuente primera infección con el virus wild type (que habitualmente es menos severa) podría haber ocurrido en un contexto inmunológico inducido por la vacunación que sería más análogo a una infección secundaria. Esta posibilidad es la que alerta sobre el uso de la vacuna en individuos seronegativos.

INTRODUCCIÓN Y CONTEXTO

Se estima que el virus dengue afecta 390 millones de personas por año, de las cuales se calcula que 96 millones presentan infección sintomática y medio millón presentan formas clínicas severas (1). Es una enfermedad viral, causada por cuatro serotipos del virus Dengue (DEN1, DEN2, DEN3 y DEN4) y transmitida al humano por mosquitos del género Aedes (2). Se estima que la mitad de la población mundial se encuentra en áreas endémicas para dengue. No existe ningún tratamiento específico para la infección. Para la prevención, se utilizan medidas medioambientales de control del vector y protección personal contra los mosquitos (3). Recientemente se aprobó en la Argentina la primera vacuna contra el Dengue (4). Dengvaxia^{NR} es una vacuna tetravalente a virus vivos atenuados, desarrollada por laboratorio Sanofi Pasteur, para profilaxis de Dengue.

La patogenia de la enfermedad por Dengue resalta la importancia de la evaluación de eficacia y seguridad de vacunas para dicha infección, dado que la inmunidad previa del huésped para dengue juega un papel determinante de riesgo de enfermedad severa. Según estudios epidemiológicos, el riesgo de presentar formas clínicas severas de infección por Dengue se incrementa en pacientes que contraen una segunda infección por un serotipo viral diferente, lo que estaría causado por mecanismos inmunológicos del huésped (5, 6). También presentan mayor riesgo de dengue severo los niños hijos de madres inmunes para dengue, aun durante una primoinfección de dengue (5); se postula que el mecanismo patogénico que incrementa el riesgo de enfermedad severa en lactantes naive (**sin infección previa por el virus, y con serología negativa**) para Dengue, se relaciona con el pasaje de anticuerpos maternos por vía transplacentaria. Considerando las particularidades de la patogenia del Dengue y la importancia de la inmunidad previa, es fundamental que la vacuna otorgue inmunidad protectora y perdurable contra los 4 serotipos virales.

El objetivo de la presente Evaluación de Tecnología Sanitaria es analizar la evidencia respecto de la eficacia y seguridad de la vacuna tetravalente para Dengue (Dengvaxia^{NR}).

INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

El dengue es la enfermedad viral transmitida por mosquito de más rápida propagación en el mundo. En los últimos 50 años, su incidencia ha aumentado 30 veces con la creciente expansión geográfica hacia nuevos países y, en la actual década, de áreas urbanas a rurales. (Fig 1)(3)

Figura 1(3)



Anualmente ocurre un estimado de 50 millones de infecciones por dengue y dos mil quinientos millones de personas viven en países con dengue endémico (3). Según la OMS, en el año 2.013 se registraron 3,2 millones de casos de dengue severo y 9.000 muertes. En ese año causó 1,1 millones de DALYs (disability adjusted life years/años de vida ajustados por discapacidad) globalmente (7).

Otras estimaciones del año 2.010 (ver tabla1)(1)reportan un número mayor que alcanza los 390 millones de individuos infectados por dengue anualmente, con 96 millones de infecciones sintomáticas (1). Anualmente, requieren internación 500 mil casos de dengue y se producen 25.000 muertes a nivel mundial, de las cuales 6.000 son de pacientes en edad pediátrica (8).

Table 1 | Estimated burden of dengue in 2010, by continent

	Apparent	Inapparent
	Millions (credible interval)	Millions (credible interval)
Africa	15.7 (10.5–22.5)	48.4 (34.3–65.2)
Asia	66.8 (47.0–94.4)	204.4 (151.8–273.0)
Americas	13.3 (9.5–18.5)	40.5 (30.5–53.3)
Oceania	0.18 (0.11–0.28)	0.55 (0.35–0.82)
Global	96 (67.1–135.6)	293.9 (217.0–392.3)

Los virus Dengue se mantienen en un ciclo humano-mosquito-humano. El vector principal es el *Aedes Aegypti*, que está muy adaptado al ámbito de las viviendas humanas. El aumento de la población de mosquitos dado por la urbanización y la disminución de los esfuerzos para el control de vectores han contribuido

parcialmente al aumento de incidencia de Dengue. Sin embargo, la enfermedad no está confinada a zonas urbanas y afecta también áreas rurales. Factores como el crecimiento poblacional, la globalización, los viajes aéreos y los cambios climáticos facilitaron el aumento en la transmisión del virus Dengue.

El dengue afecta a todos los niveles de la sociedad, pero la carga es mayor entre las poblaciones más pobres que crecen en comunidades con suministro inadecuado de agua y falta de buenas infraestructuras para desechos sólidos, donde las condiciones son más favorables para la multiplicación del vector.

La enfermedad

El virus

Los virus Dengue pertenecen al género Flavivirus de la familia Flaviviridae. Existen 4 serotipos (DEN1, DEN2, DEN3 y DEN4) que circulan globalmente. La mayoría de los países endémicos para Dengue reportan la co-circulación de los 4 serotipos.

La partícula madura del virus del dengue es esférica, con un diámetro de 50 nm, contiene múltiples copias de las tres proteínas estructurales, una membrana de doble capa derivada del huésped y una copia única de un genoma de ARN monocatenario de polaridad positiva. El genoma está hendido por proteasas virales y del huésped en tres proteínas estructurales (cápside, C, prM, el precursor de membrana, M, proteína y envoltura, E) y siete proteínas no estructurales (3).

El vector

El dengue se transmite a los humanos mediante picaduras de mosquitos *Aedes* infectados, principalmente el *Ae. aegypti*.

Las etapas inmaduras se encuentran en hábitats cubiertos de agua, principalmente en recipientes artificiales estrechamente asociados con viviendas humanas y, a menudo, bajo techo. Los estudios sugieren que la mayoría de las hembras de *Ae. aegypti* pasan su período de vida en las casas o alrededor de ellas, donde emergen como adultos. Esto significa que las personas, y no los mosquitos, trasladan rápidamente el virus dentro de las comunidades y entre ellas. Los brotes de dengue también se han atribuido a *Aedes albopictus*, *Aedes polynesiensis* y varias especies del complejo *Aedes scutellaris* (3).

El huésped

El dengue tiene un amplio espectro de presentaciones clínicas.

Después de un período de incubación de 4 a 10 días, la infección causada por cualquiera de los cuatro serotipos del virus puede producir una gran variedad de alteraciones, aunque la mayoría de las infecciones son asintomáticas o subclínicas (3). Se piensa que la infección primaria induce inmunidad protectora de por vida contra el serotipo causante de la infección (9). Las personas que sufren una infección están protegidas contra la enfermedad clínica por un serotipo diferente en los siguientes dos a tres meses de la infección primaria, pero no tienen inmunidad protectora cruzada a largo plazo.

Los factores individuales de riesgo determinan la gravedad de la enfermedad e incluyen infección secundaria, edad, raza y posibles enfermedades crónicas (asma bronquial, anemia de células falciformes y diabetes mellitus). Los niños pequeños, en particular, pueden tener menor capacidad que los adultos para compensar la extravasación de plasma capilar y, por consiguiente, están en mayor riesgo de shock por dengue (3).

La infección heterotípica secundaria constituye un factor de riesgo para dengue grave, aunque se han informado algunos casos graves asociados con la infección primaria (10-12). El intervalo de tiempo entre las infecciones y la secuencia viral específica de las infecciones también pueden ser de importancia. El dengue grave también se observa regularmente durante la infección primaria de lactantes cuyas madres son inmunes al dengue, se asume esta mayor gravedad causada por pasaje transplacentario de anticuerpos maternos no neutralizantes.

Patogenia

En el dengue, la amplificación dependiente de anticuerpos se ha considerado hipotéticamente como un mecanismo para explicar el dengue grave en el curso de una infección secundaria y en lactantes con infecciones primarias (13, 14). En este caso, los anticuerpos reactivos cruzados, no neutralizantes, que se aumentan durante una infección primaria o que se adquieren pasivamente en el nacimiento, se adhieren a los epitopos en la superficie de un virus infeccioso heterólogo y facilitan su entrada a las células portadoras del receptor Fc. Se espera que el aumento en el número de células infectadas resulte en una mayor carga viral y la inducción de una sólida respuesta inmunitaria del huésped, que incluye citocinas y mediadores inflamatorios, algunos de los cuales pueden contribuir a la extravasación de plasma. Durante una infección secundaria, las células T de memoria de reacción cruzada también se activan rápidamente, proliferan, expresan citocinas y mueren por apoptosis en una manera que, generalmente, se correlaciona con la gravedad general de la enfermedad.

Prevención:

Para controlar o prevenir la transmisión del virus del dengue se requiere luchar contra los mosquitos vectores:

- Evitar que los mosquitos encuentren lugares donde depositar sus huevecillos, aplicando el ordenamiento y la modificación del medio ambiente;
- Eliminar correctamente los desechos sólidos y los posibles hábitats artificiales;
- Cubrir, vaciar y limpiar cada semana los recipientes donde se almacena agua para uso doméstico:
- Aplicar insecticidas adecuados a los recipientes en que se almacena agua a la intemperie;
- Utilizar protección personal en el hogar, como mosquiteros en las ventanas, usar ropa de manga larga, materiales tratados con insecticidas, espirales y vaporizadores;
- Mejorar la participación y movilización comunitarias para lograr el control constante del vector;
- Durante los brotes epidémicos, las medidas de lucha antivectorial de emergencia pueden incluir la aplicación de insecticidas mediante el rociamiento.
- Se deben vigilar activamente los vectores para determinar la eficacia de las medidas de control.

Cuadro clínico

La mayoría de los pacientes se recuperan después de un curso clínico benigno y de resolución espontánea. Una pequeña proporción progresa a una enfermedad grave, caracterizada principalmente por aumento de la permeabilidad vascular, con hemorragia o sin ella. La rehidratación intravenosa es el tratamiento de elección; esta intervención puede reducir la tasa de letalidad a menos de 1% en los casos graves (3). Resulta difícil determinar cuál grupo progresa a la presentación grave de la enfermedad.

Desafío vacuna

El dengue es causado por cuatro virus serológicamente relacionados. Una vacuna contra el dengue requiere desarrollar cuatro inmunógenos que induzcan una respuesta inmunitaria protectora simultáneamente contra todos ellos. Por consiguiente, la vacuna tiene que ser tetravalente. Es necesario lograr títulos neutralizadores contra los cuatro virus, independientemente del estado inmunitario previo de los individuos vacunados.

Otra dificultad es la falta de una correlación validada de la protección, ya que el mecanismo de inmunidad protectora contra la infección por dengue no está totalmente dilucidado (3). Los anticuerpos neutralizadores serían la principal protección contra la infección por el virus de dengue. Sin embargo, no se han determinado los títulos precisos de los anticuerpos, ni los epítomos neutralizadores, ni tampoco las contribuciones de otros mecanismos inmunitarios para la protección. El tercer problema es la falta de modelo experimental animal que reproduzca la enfermedad en el humano. Se utilizan dos modelos animales (ratones y primates no humanos) para evaluar las vacunas candidatas, pero ninguno de ellos reproduce la enfermedad ni la respuesta inmunitaria en humanos. Sin embargo, los resultados no siempre predicen lo que sucederá en humanos. Los primates no humanos no presentan enfermedad clínica, pero sí demuestran viremia (originalmente medida como capacidad infecciosa, ahora medida normalmente por RT-PCR en tiempo real y parámetros inmunológicos como sustitutos).

El cuarto reto para el desarrollo de vacunas contra el dengue es el potencial de amplificación inmunitaria, incluyendo la amplificación dependiente de anticuerpos. Resulta claro que una infección por un virus de dengue conduce a inmunidad protectora de por vida contra el virus infeccioso, es decir, inmunidad homotípica. Sin embargo, muchos estudios han demostrado que algunas infecciones secundarias de dengue (es decir, infección por un virus del dengue seguida por infección por un serotipo DEN diferente), pueden conducir a formas graves de la enfermedad (fiebre hemorrágica por dengue y síndrome de shock por dengue) y que los anticuerpos anti-dengue transferidos pasivamente de madres a lactantes aumentan el riesgo de estas formas en ellos durante cierto tiempo. De esta manera, teóricamente existe el peligro de que la vacuna contra el dengue pueda causar formas graves (incluyendo fiebre hemorrágica por dengue o síndrome de choque por dengue) en receptores de vacunas, si no se establece una sólida inmunidad contra todos los cuatro serotipos.

Este riesgo de la amplificación inmunitaria a causa de una vacuna candidata, debe evaluarse mediante el seguimiento prolongado en cohortes de vacunados.

Por otra parte, la ubicación exacta, la prontitud y la composición según serotipo y genotipo de las epidemias de dengue, varía de un año a otro y son un tanto impredecibles.

TECNOLOGÍA

Nombre comercial: Dengvaxia.

Nombre Genérico (IFA/s): vacuna tetravalente contra el dengue (de virus vivos atenuados).

Código ATC: J07BX.

Concentración: Virus CYD del dengue, serotipo 1: 4,5-6.0 log₁₀DICC₅₀/dosis; serotipo 2: 4,5-6.0 log₁₀DICC₅₀/dosis; serotipo 3: 4,5-6.0 log₁₀DICC₅₀/dosis; serotipo 4: 4,5-6.0 log₁₀DICC₅₀/dosis.

Fórmula cualitativa y cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Principio activo/nombre común	Contenido	Unidad de medida
Virus CYD del dengue serotipo 1	4,5-6.0	log ₁₀ DICC ₅₀ /dosis
Virus CYD del dengue serotipo 2	4,5-6.0	log ₁₀ DICC ₅₀ /dosis
Virus CYD del dengue serotipo 3	4,5-6.0	log ₁₀ DICC ₅₀ /dosis
Virus CYD del dengue serotipo 4	4,5-6.0	log ₁₀ DICC ₅₀ /dosis

Excipientes	Contenido por unidad de forma farmacéutica	Unidad de medida
Presentación MONODOSIS, por dosis de 0,5 ml de vacuna reconstituida		
Aminoácidos esenciales	0.56	mg
Aminoácidos no esenciales	0.20	mg
Clorhidrato de L-arginina	2.50	mg
Sacarosa	18.78	mg
D-trehalosa dihidrato	13.75	mg
D-sorbitol	9.38	mg
Trometamol	0.18	mg
Urea	0.63	mg
DISOLVENTE		
Cloruro de sodio	2.00	mg
Agua para inyección	Hasta 0.5	ml

Excipientes	Contenido por unidad de forma farmacéutica	Unidad de medida
Presentación MULTIDOSIS, por dosis de 0,5 ml de vacuna reconstituida		
Aminoácidos esenciales	0.11	mg
Aminoácidos no esenciales	0.04	mg
Clorhidrato de L-arginina	0.47	mg
Sacarosa	3.52	mg
D-trehalosa dihidrato	2.58	mg
D-sorbitol	1.76	mg
Trometamol	0.03	mg
Urea	0.12	mg
DISOLVENTE		
Cloruro de sodio	4.5	mg
Agua para inyección	Hasta 0.5	ml

Forma farmacéutica: polvo liofilizado y disolvente para suspensión inyectable.

Vía de administración: inyección subcutánea.

Indicación/es terapéutica/s autorizada/s: Dengvaxia^{NR} está indicada para prevenir el dengue causado por los serotipos 1, 2, 3, y 4 del virus del dengue en personas de 9 a 45 años que viven en áreas endémicas.

Dengvaxia^{NR} de Sanofi Pasteur es la primera vacuna autorizada en el mundo para la prevención del dengue. La vacuna es producida y distribuida desde un centro Programa ETS – ANMAT Vacuna tetravalente Dengue

dedicado en Francia a la producción de esta vacuna. Actualmente, la vacuna está aprobada en Argentina, México, Filipinas, Brasil, El Salvador, Costa Rica, Paraguay, Guatemala, Perú, Indonesia, Tailandia y Singapur.

Dengvaxia^{NR} es una vacuna recombinante, a virus vivos atenuados, tetravalente. La vacuna es producida en Bancos de células Vero para cultivo viral. El proceso no incluye componentes de origen animal, tampoco contiene preservativos, adyuvantes ni antibióticos.

La vacuna se administra en 3 dosis (0, 6 y 12 meses).

Es una vacuna quimérica tetravalente, en la cual los genes estructurales (prM y E) de cada uno de los cuatro virus del dengue se insertaron individualmente, para reemplazar a los virus de la fiebre amarilla en el esqueleto de la vacuna 17D contra la fiebre amarilla. De esta manera, se proporcionan los genes no estructurales de la fiebre amarilla para permitir la duplicación del virus quimérico y la porción quimérica de la fiebre amarilla produce la atenuación.

OBJETIVO

Evaluar la seguridad y eficacia de la vacuna Dengvaxia^{NR} en la práctica clínica.

BÚSQUEDA Y ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica, utilizando las siguientes palabras clave: "cyd-tdv", "dengvaxia".

Límites: seres humanos, idiomas inglés y español. Actualizado hasta 9 de marzo de 2017.

Se exploraron las siguientes bases de datos: Cochrane Library, PubMed, Biblioteca Virtual en Salud, Biblioteca Central de Medicina (RIMA), Epistemonikos, Trip Database, NICE, National Guideline Clearinghouse, Lilacs, Scielo, Clinical Trials.gov, Orpha.net, y búsqueda manual.

Estrategia de búsqueda: ("cyd-tvd"[MeSH Terms] OR "cyd-tvd"[All Fields]) OR ("dengvaxia"[MeSH Terms] OR "dengvaxia"[All Fields])

CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD DE LOS ESTUDIOS

Criterios de inclusión:

- Se incluirá los siguientes diseños de estudios: revisión sistemática, meta-análisis y ensayos clínicos controlados aleatorizados.
- Publicaciones en idioma inglés y castellano.
- Sólo serán incluidos estudios de la vacuna tetravalente para dengue Dengvaxia^{NR} de Sanofi Pasteur. No se evaluarán otras vacunas para dengue.

Criterios de exclusión:

- Estudios cuyo objetivo sea la comparación de múltiples formulaciones de vacuna.
- Estudios en que la intervención consista en la aplicación de Vacuna Dengvaxia^{NR} junto con alguna otra vacuna.
- Estudios de eficacia indirectos, basados en medición de anticuerpos.

BÚSQUEDA Y SELECCIÓN BIBLIOGRÁFICA

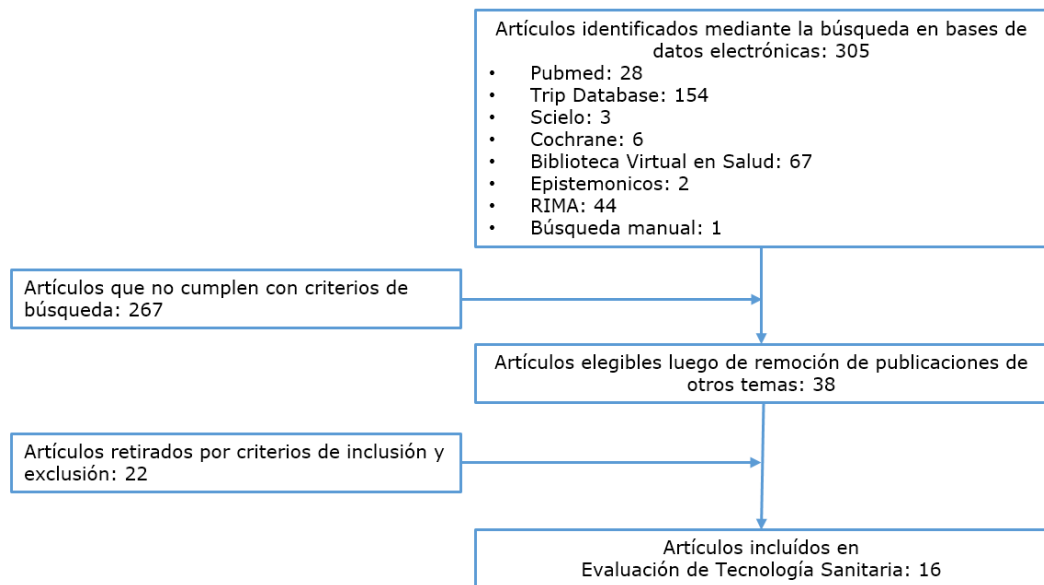


Figura 2. Proceso de selección de los estudios.

RESUMEN DE LOS RESULTADOS Y CONCLUSIONES

Para el punto final eficacia se incluyeron 4 estudios clínicos controlados y aleatorizados. Todas estas investigaciones fueron patrocinadas por la industria y se realizaron en países endémicos para Dengue. Uno consiste en un estudio Fase IIB, que incluyó 4.002 participantes en Tailandia. Dos corresponden a estudios multicéntricos Fase III: uno de ellos se realizó en países de Asia e incluyó 10.275 niños, y el otro fue realizado en países endémicos para dengue de América Latina e incluyó 20.869 niños. Por último, un estudio de seguimiento a largo plazo de los pacientes comprendidos en los tres estudios previamente mencionados.

Detalle de los estudios incluidos:

Villar L, et al (15)

Estudio de fase III, ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego.

Se realizó en 5 países de Latinoamérica endémicos para Dengue: Colombia, Brasil, Honduras, Puerto Rico, Méjico.

Participaron niños entre 9 y 16 años que se aleatorizaron a recibir 3 dosis de CYD-TDV o placebo (solución fisiológica 0,9%) en los meses 0, 6 y 12. Se realizó seguimiento por 25 meses. El resultado primario fue la eficacia de la vacuna para prevención de dengue sintomático, confirmado por laboratorio, independiente de su severidad clínica o serotipo, a partir de 28 días posterior a última dosis.

Participaron 20.869 niños, 13.920 recibieron la vacuna y 6.949 recibieron placebo. Más del 95% de los participantes de ambos grupos recibieron las tres dosis de vacunación, y más del 90% de los participantes de cada grupo se incluyeron en el análisis por protocolo. Ambos grupos fueron similares respecto a edad y sexo.

En el análisis por protocolo, la eficacia de la vacuna fue 60,8% (IC95% 52,0 a 68,0), en base a 176 casos de dengue virológicamente confirmado (DVC) en el grupo de vacunados y 221 DVC en el grupo placebo. En el análisis por intención de tratar, que incluyó a todos los niños con al menos una dosis de vacuna desde el mes 0 al 25, la eficacia de la vacuna fue 64,7% (IC95% 58,7 a 69,8).

La eficacia fue mayor para el serotipo 4 y menor para el serotipo 2. La eficacia de la vacuna fue 83,7% (IC 95% 62,2 a 93,7) en niños que previamente habían sido expuestos al virus dengue (niños con anticuerpos positivos al ingreso), mientras que en los niños sin inmunidad previa la eficacia fue de 43,2% (IC95% -61,5 a 80,0).

La eficacia de la vacuna para hospitalizaciones por dengue fue 80,3% (IC 95% 64,7 a 89,5). Respecto del dengue severo, la eficacia fue 91,7% (IC 95% 31,4 a 99,8). Para fiebre hemorrágica por dengue, la eficacia fue 90% (IC 95% 10,7 a 99,8).

El perfil de seguridad de la vacuna fue similar que el placebo. No hubo diferencias en tasas de eventos adversos. Hubo cuatro eventos adversos serios en el grupo intervención asociados a vacunación: una crisis asmática moderada 16 hs post vacunación de la primera dosis; un caso de urticaria alérgica 4 hs luego de la segunda dosis; un caso de polineuropatía periférica y meningitis viral 3 días luego de la primera dosis de vacuna (no hubo detección de virus vaccinal en las muestras del paciente) y un participante presentó convulsiones 18 hs luego de la primera dosis de vacuna (no hubo detección de virus vaccinal en las muestras del paciente). En el grupo placebo hubo un caso de alteración visual transitoria un día luego de la primera dosis. Todos los casos en ambos grupos se recuperaron sin secuelas.

El subgrupo que participó de análisis de reactogenicidad presentó tasas similares de eventos adversos solicitados y no solicitados en ambas ramas del estudio.

Capeding MR, et al(16)

Es un estudio clínico controlado de fase III, aleatorizado, ciego, multicéntrico realizado en cinco países de Asia: Indonesia, Malasia, Filipinas, Tailandia, y Vietnam.

Participaron niños de 2 a 14 años de edad que fueron asignados aleatoriamente a CYD-TDV o placebo (solución salina 0,9%) con un esquema de dosis a los 0, 6 y 12 meses. Se realizó seguimiento durante 25 meses. El objetivo primario fue la eficacia para prevención de enfermedad por virus dengue, confirmada por laboratorio, independientemente de la severidad clínica o serotipo viral, luego de 28 días de administración de la tercera dosis de la vacuna.

Participaron 10.275 niños, de los cuales 6.851 recibieron la vacuna y 3.424 recibieron placebo. El 98% de los niños se incluyeron en el análisis por protocolo. Ambos grupos fueron similares en edad y sexo. En el subgrupo para análisis de inmunogenicidad (N=1.983) el 68% de los niños presentaron anticuerpos para dengue al inicio del estudio.

Se registraron 250 casos de dengue confirmado por laboratorio en el análisis por protocolo. La eficacia de la vacuna fue 56,5% (IC 95% 43,8 a 66,4). La eficacia de la vacuna fue superior en los participantes con inmunidad previa para dengue.

En análisis por intención de tratar la eficacia de la vacuna en participantes seropositivos al ingreso fue de 74,3% (IC 95% 53,2 a 86,3) y en individuos sin inmunidad previa para Dengue 35,5% (IC 95% -26,8 a 66,7).

Hubo 28 episodios de fiebre hemorrágica por dengue. La eficacia de la vacuna para fiebre hemorrágica por dengue fue de 88,5% (IC95% 58,2 a 97,9). La eficacia vaccinal respecto de la hospitalización por dengue fue de 67,2% (IC95% 50,3 a 78,6).

Se registraron 575 participantes que presentaron uno o más eventos adversos. Se reportaron 647 eventos adversos serios (402 en el grupo que recibió vacuna, y 245 en el grupo control). Sólo uno de ellos se consideró relacionado con la vacunación: un caso de encefalomiелitis aguda diseminada de un participante en el grupo que recibieron vacuna, no se aisló virus en sangre ni líquido cefalorraquídeo (en este caso, presentó recuperación sin secuelas). No se reportaron episodios de hipersensibilidad, reacciones alérgicas ni enfermedad neurotrópica o viscerotrópica. El subgrupo de participantes para estudio de reactogenicidad reportó tasas similares para reacciones adversas en ambas ramas del estudio.

Concluyen que la seguridad y eficacia de CYD-TDV en tres dosis tiene el potencial de proveer un beneficio importante para la salud pública en los países endémicos para dengue.

Sabchareon A, et al(17)

Estudio clínico fase IIb aleatorizado, ciego, controlado, en un centro en Tailandia.

Se incluyeron niños sanos entre 4 y 11 años de edad que fueron aleatorizados (2:1) a recibir tres dosis de vacuna dengue o control (vacuna de rabia o placebo) en los meses 0, 6 y 12. Se realizó seguimiento durante 25 meses desde el ingreso. Se registraron todos los episodios febriles y se realizó diagnóstico para Dengue mediante RT-PCR. El objetivo primario fue la eficacia contra infección por dengue sintomático confirmado por virología de cualquier severidad y serotipo que ocurriera luego de un mes de la tercera dosis.

Participaron 4.002 niños. Se aleatorizaron en rama vacuna N=2.669 y control N=1.333. En el subgrupo para estudio de inmunogenicidad (N=296) se detectó un 90% de seropositividad para dengue al inicio del estudio.

Se registraron 2.266 cuadros febriles, de los cuales el 99.9% fueron testeados por virología. Del total, 134 niños tuvieron dengue confirmado por laboratorio; 77 ocurrieron más de 28 días luego de la tercera dosis de vacuna en la población por protocolo; 45 ocurrieron en 2.522 personas en riesgo/año en el grupo vacuna y 32 casos ocurrieron en 1.251 personas en riesgo/año en el grupo control. La efectividad de la vacuna fue de 30,2% (IC95% -13,4 a 56,6). La eficacia en el análisis por intención de tratar fue de 34,9% (IC95% 6,7 a 54,3).

Respecto de la seguridad de la vacuna, no hubo reporte de efectos adversos serios relacionados. En el subgrupo para estudio de reactogenicidad, los eventos adversos se presentaron en iguales proporciones en ambas ramas. Los eventos adversos no solicitados durante 28 días, luego de cada dosis de vacuna, se reportaron en 45% de 697 niños en grupo vacuna y 47% de 300 niños en grupo placebo.

Las características clínicas de los episodios de dengue fueron similares en los dos grupos. Tres episodios del grupo vacuna y dos en el grupo control fueron clasificados como dengue severo, según criterios de la OMS.

Hadinegoro SR, et al(18)

Estudio de análisis de seguridad a largo plazo, basado en datos de tercer año de seguimiento de dos estudios fase III realizados en Asia (estudio CYD14) y América Latina (estudio CYD15) y en datos de tercer y cuarto año de seguimiento de un estudio fase IIb realizado en Tailandia (estudio CYD23, el seguimiento de esta investigación constituye el estudio CYD57).

En esta investigación, también se informa análisis integrado de eficacia global de los tres estudios mencionados.

Durante el seguimiento a largo plazo, los participantes concurren a visitas anuales en la clínica, mantuvieron contacto regular entre visitas (>1 cada 3 meses por teléfono, mensaje o visita al hogar). Se registraron las internaciones por episodios agudos febriles y se obtuvieron muestras de sangre en dichos episodios.

Durante el tercer año de seguimiento:

El resultado global de riesgo relativo de hospitalización en grupo vacunados comparado con placebo para dengue confirmado virológicamente (CYD14, CYD15, CYD57) fue RR 0,84 (IC95% 0,56 a 1,24). La mayoría de las hospitalizaciones fueron por dengue 1 y 2. La duración de hospitalización, y síntomas clínicos fueron similares en los tres estudios clínicos y en ambas ramas de tratamiento.

Hospitalización por dengue confirmado virológicamente, según edad:

Dengue severo, análisis global:

18 de 22.177 participantes de grupo vacuna

6 de 11.089 participantes en grupo control

El riesgo relativo dengue severo en menores de 9 años fue similar en CYD14 y CYD57. Riesgo relativo estimado global 1,58 (IC95% 0,6 a 3,79) sugiere una tendencia de riesgo aumentado en el grupo vacunado.

El riesgo relativo dengue severo en niños de 9 años o mayores (CYD14+CYD15+CYD57) fue 0,50 (IC95% 0,29 a 0,86).

Eficacia de la vacuna, análisis por edad: (todos los serotipos)

A) Enfermedad por dengue de todas las severidades

1) Participantes de 9 años o mayores:

CYD14+CYD15: 65,6 (IC95% 60,7 a 69,9)

Sub-análisis eficacia en seronegativos al ingreso:

52,5 (IC95% 5,9 a 76,1)

Sub-análisis eficacia en seropositivos al ingreso:

Programa ETS – ANMAT Vacuna tetravalente Dengue

81,9 (IC95% 67,2 a 90,0)

2) Participantes menores de 9 años

CYD14: 44,6 (IC95% 31,6 a 55,0)

Sub-análisis eficacia en seronegativos al ingreso:

14,4 (IC95% -111 a 63,5)

Sub-análisis eficacia en seropositivos al ingreso:

70,1 (IC95% 32,3 a 87,3)

B) Hospitalización por dengue:

1) Niños \geq 9 años

CYD14+CYD15: 80,8 (IC95% 70,1 a 87,7)

2) Niños < 9 años

CYD14: 56,1 (IC95% 26,2 a 74,1)

C) Hospitalización por dengue severo:

1) Niños \geq 9 años

CYD14+CYD15: 93,2 (IC95% 77,3 a 98,0)

2) Niños < 9 años

CYD14: 44,5 (IC95% -54,4 a 79,7)

D) Hospitalización por fiebre hemorrágica por dengue:

1) Niños \geq 9 años

CYD14+CYD15: 92,9 (IC95% 76,1 a 97,9)

2) Niños < 9 años

CYD14: 66,7 (IC95% -4,7 a 90,2)

Para el objetivo seguridad se incluyeron 10 estudios clínicos de Fase II, cuyos objetivos fueron seguridad e inmunogenicidad. Por el diseño de la presente ETS, se incluye en el presente análisis los datos de seguridad de los estudios incluidos.

Dubey AP, et al (19)

Estudio clínico aleatorizado, ciego, controlado, Fase II, realizado India, que incluyó 189 adultos de 18–45 años aleatorizados 2:1 a recibir CYD-TDV o placebo (solución fisiológica 0,9%) en meses 0, 6 y 12 por vía sub-cutánea. Los objetivos del estudio fueron seguridad e inmunogenicidad de la vacuna CYD-TDV. 172 participantes completaron el estudio, 115 en el grupo vacuna y 57 en el grupo placebo.

La inmunogenicidad de la vacuna se evaluó utilizando una prueba de neutralización de placa al 50% basal y 28 días después de cada dosis de vacuna. Las tasas de seropositividad para dengue al inicio fueron entre 77 y 86,9% para los distintos serotipos virales. Los títulos de anticuerpos aumentaron entre 2,38 y 6,11 veces después de la tercera dosis de vacuna en el grupo CYD-TDV.

No se reportaron eventos adversos inmediatos no solicitados. Los eventos adversos solicitados locales y sistémicos fueron reportados con mayor frecuencia en el grupo vacuna (9,5% y 19%) comparados con placebo (4,9% y 6,6%). El único evento adverso local solicitado que se reportó fue dolor en su mayoría leve. No se reportó eritema ni edema. Los eventos adversos no solicitados 28 días postvacunación fueron reportados por una proporción levemente mayor de participantes en el grupo vacuna (9,4%) comparado con placebo (6,6%). No hubo reporte de eventos adversos inmediatos no solicitados. No se registraron eventos adversos serios relacionados a la vacunación.

Dayan GH, et al (20)

Estudio monocéntrico de fase II, ciego, controlado con placebo, realizado en niños y adolescentes sanos en Brasil. Se evaluó inmunogenicidad y seguridad de una vacuna para dengue tetravalente recombinante virus vivos atenuados (CYD-TDV) Participaron 150 niños y adolescentes (9-16 años). Fueron asignados al azar para recibir CYD-TDV (N=100) o placebo consistente en NaCl 0,9% (N=50) a 0, 6 y 12 meses.

La inmunogenicidad de la vacuna se evaluó utilizando una prueba de neutralización de placa al 50%.

Las reacciones adversas más frecuentes fueron el dolor en el sitio de inyección y cefalea.

	CYD-TDV		Placebo Sc. Fisiológica	
	(%)	IC 95%	(%)	IC 95%
Dolor	40,0	30,3-50,3	40,8	27,0-55,8
Eritema	4,0	1,1-9,9	2,0	0,1-1,09
Edema	5,0	1,6-11,3	4,1	0,5-14,0
Fiebre	30,0	21,2-40,0	18,4	8,8-32,0
Cefalea	61,0	50,7-70,6	51,0	36,3-65,6
Malestar	40,0	30,3-50,3	32,7	19,9-47,5
Mialgia	42,0	32,2-52,3	42,9	28,8-57,8
Astenia	35,0	25,7-45,2	20,4	10,2-34,3

Los eventos adversos no solicitados (AE) fueron similares entre los grupos. Ningún AE serio estaba relacionado con la vacuna.

Los títulos de anticuerpos contra todos los serotipos del virus del dengue aumentaron con la vacunación con CYD-TDV y fueron 267, 544, 741, y 432 I/dil para los serotipos 1-4, respectivamente, después de la dosis 3, lo que representa un aumento medio respecto de la línea de base de 5, 6, 6, y 20 veces, respectivamente.

La vacunación con CYD-TDV provocó una respuesta de anticuerpo neutralizante frente a los serotipos 1-4, y fue bien tolerada en niños y adolescentes en una región endémica para dengue.

Hss AS, et al (21)

Estudio de fase III, multicéntrico, ciego, controlado con placebo, aleatorizado en niños sanos de 2-11 años que recibieron CYD-TDV o placebo (solución fisiológica) a 0, 6 y 12 meses, realizado en cuatro sitios en Malasia. Los objetivos primarios incluyeron la evaluación de eventos adversos (EA) y reactogenicidad después de cada dosis e inmunogenicidad. Se registró EA en los 30 minutos post vacuna, EA solicitados locales a 7 días y sistémicos a 14 días post vacunación. EA no solicitados dentro de los 28 días, y eventos adversos serios (SAE) durante todo el estudio. Se registraron internaciones por dengue durante todo el estudio. La inmunogenicidad expresada como títulos de anticuerpos neutralizantes del virus del dengue.

Se enrolaron 250 participantes (199 vacuna, 51 placebo). Hubo una tendencia a que la reactogenicidad fuera mayor con el CYD-TDV que con el placebo después de la dosis 1 (75,4% frente a 68,6%) y la post-dosis 2 (71,6% frente a 62,0%) y ligeramente inferior después de la dosis 3 (57,9%). Los EA no solicitados disminuyeron en frecuencia con cada dosis posterior y fueron similares en general entre los grupos (CYD-TDV: 53,8%, placebo: 49,0%). La mayoría de los EA eran de intensidad de grado 1 y eran transitorios. Los EA locales solicitados más frecuentes

fueron dolor (CYD-TDV 69,3%; placebo 56,9%), eritema (CYD-TDV 46,7%; placebo 49%), y edema (CYD-TDV 38,7%; placebo 35,3%). En ambas ramas malestar (CYD-TDV 54,3%; placebo 41,2%), y cefalea (CYD-TDV 52,3%; placebo 39,2%) fueron los EA sistémicos solicitados más frecuentes, seguidos por astenia, mialgia y fiebre. Los SAE fueron reportados por el 5,5% y el 11,8% de los participantes en los grupos CYD-TDV y placebo, respectivamente. Solamente un SAE que ocurrió en el grupo placebo se interpretó relacionado con la vacunación, un participante presentó parálisis del VII par con recuperación en 4 meses. No se reportaron muertes.

La seropositividad frente a cada uno de los cuatro serotipos de DENV fue similar entre los grupos, oscilando entre el 24,0% (DENV-4) y el 36,7% (DENV-3). En el grupo CYD-TDV, los anticuerpos aumentaron después de la dosis 2 para todos los serotipos comparados con la línea de base, oscilando entre 4,8 (DENV-1) y 8,1 veces (DENV-3). Las GMT aumentaron adicionalmente después de la dosis 3 para DENV-1 y DENV-2.

En este estudio, se demostró un perfil de seguridad satisfactorio y una respuesta inmunitaria humoral equilibrada frente a los cuatro serotipos Dengue para el CYD-TDV.

Villar LA, et al(22)

Estudio clínico aleatorizado, ciego, controlado, realizado en Colombia, Honduras, Méjico y Puerto Rico. Incluyó 600 participantes sanos entre 9 y 16 años que recibieron 3 dosis de vacuna CYD-TDV (N=401) o placebo (N=199) en los meses 0, 6 y 12. El placebo consistió en solución fisiológica las dos primeras dosis y vacuna Tétanos, Difteria y Pertusis acelular (Tdpa) para la tercera dosis.

La mayoría de los participantes en ambos grupos eran flavivirus positivos al inicio (CYD-TDV 78,8%; control 80,4%). Para Dengue 75,1% y 77,9% de los participantes en grupos vacuna y control fueron positivos para al menos un serotipo.

El estudio fue completado al día 28 luego de la tercera dosis por 90% de participantes en cada grupo.

No hubo Eventos Adversos Serios (EAS) relacionados a la vacuna. Todos los participantes que presentaron EAS (2,5% en grupo vacuna y 7,5% en grupo control) se recuperaron y continuaron en el estudio.

La mayoría de los eventos adversos solicitados fueron leves o moderados, aparecieron en los 3 primeros días pos-vacunación y se resolvieron en 3 días. Las tasas de eventos adversos solicitados locales y sistémicos fueron levemente mayores en el grupo vacuna.

Los eventos adversos solicitados locales y sistémicos se presentaron en la siguiente frecuencia para cada dosis de vacuna:

	CYD-TDV			Placebo		
	Mes 0 (%)	Mes 6 (%)	Mes 12 (%)	Mes 0-Sc. Fisiológica (%)	Mes 6-Sc. Fisiológica (%)	Mes 12 - Tdpa (%)
Dolor	30,9	27,1	24,2	27,6	16,8	65,6
Eritema	2,8	3,2	2,2	3,1	2,7	8,9
Edema	2,0	2,1	1,6	2,6	1,1	7,8
Fiebre	11,0	7,8	4,7	6,7	8,7	7,8
Cefalea	44,2	35,1	29,1	40,6	37,3	34,4

Malestar	26,2	18,2	16,5	22,8	19,5	22,8
Mialgia	31,0	21,4	18,1	26,4	24,3	28,3
Astenia	19,7	13,7	11,5	15,2	13,0	12,8

El dosaje de anticuerpos para los 4 serotipos aumentó luego de cada dosis. Luego de la tercera dosis de CYD-TDV, 100%, 98,6% y 93,4% de los participantes fueron seropositivos para al menos 2, 3 o 4 serotipos respectivamente.

Este fue el primer estudio Fase II en Latinoamérica. La vacuna CYD-TDV presentó un perfil de seguridad favorable y provocó respuesta de anticuerpos contra los 4 serotipos de Dengue en niños de 9 a 16 años.

Tran NH, et al(23)

Estudio clínico ciego, aleatorizado, controlado, Fase II. Realizado en Vietnam, participaron 180 niños y adultos sanos (2 a 45 años) que se aleatorizaron 2:1 a recibir 3 dosis de CYD-TDV en meses 0, 6 y 12, o vacuna polisacárida antimeningococo Ay C en mes 0, placebo en mes 6 y vacuna tifoidea polisacárida en mes 12.

Se evaluó seguridad, reactogenicidad e inmunogenicidad por test de reducción de neutralización en placa.

Al ingreso al estudio 139 (77%) de los participantes fueron seropositivos para dengue o encefalitis japonesa. Además, 36% fueron positivos para los 4 serotipos de dengue. Luego de la primera vacuna CYD-TDV 53% fueron seropositivos para los 4 serotipos, valor que aumentó a 72% y 92% luego de la segunda y tercera dosis respectivamente. En el grupo control al ingreso, 28% de los participantes fueron seropositivos, valor que aumento a 36% luego de la tercera dosis de vacuna.

Se reportaron 6 eventos adversos serios, que se interpretaron como no relacionados con la vacuna. La reactogenicidad a CYD-TDV disminuyó luego de cada dosis y fue levemente superior al placebo, pero no significativamente diferente a ambas vacunas utilizadas en el grupo control. Los eventos adversos solicitados sistémicos disminuyeron luego de cada dosis de vacuna de dengue en el grupo intervención. Cefalea fue el evento adverso sistémico solicitado más frecuente (35%), seguido por malestar (29%), fiebre (28%), mialgia (20%) y astenia (13%). La seguridad y reactogenicidad de CYD-TDV fueron satisfactorias y consistentes con resultados previos. Tres dosis de CYD-TDV produjeron una respuesta de anticuerpos balanceada contra los 4 serotipos en niños y adultos de una zona endémica.

Leo YS, et al(24)

Estudio multicéntrico, aleatorizado, ciego, de fase II que se realizó en Singapur. El objetivo fue seguridad e inmunogenicidad de vacuna tetravalente para Dengue. Se reclutaron 316 niños (2–11 años), 187 adolescentes (12–17 años), y 696 adultos (18–45 años). 898 recibieron CYD-TDV y 300 fueron asignados a placebo. El placebo recibió primer dosis de solución salina, segunda y tercera dosis según edad: menores de 12 años recibieron vacuna de Hepatitis A (Havrix a virus inactivado), de 12 años y mayores recibieron vacuna contra Influenza (Vaxigrip a virus inactivado).

En total 835 (93,0%) de individuos en el grupo vacuna completaron las 3 dosis, mientras que el grupo control 276 (92%) completaron el estudio. Los eventos adversos solicitados locales fueron reportados 55% de los participantes en la rama

CYD-TDV y 67% en el grupo control. Los eventos adversos solicitados sistémicos fueron reportados más frecuentemente en el grupo intervención (45,9% [95% CI: 42,5 a 49,2]) que el grupo placebo (37,0% [31,5 a 42,8]) luego de la primera dosis. Sin embargo, las tasas de dichos eventos adversos fueron similares luego de la segunda y tercera dosis en ambas ramas. Cefalea, mialgia y malestar fueron los eventos adversos sistémicos solicitados más frecuentemente reportados; también fiebre y astenia, con menor frecuencia. Durante el estudio se registraron 51 eventos adversos serios (EAS) que se distribuyeron por igual en ambos grupos (4,3% en cada grupo). Dos EAS de mayor interés fueron un niño de 9 años en el grupo vacuna con cefalea tensional, que se asumió secundaria a rinitis alérgica (17 días luego de la segunda dosis de vacuna, el comité de monitoreo independiente consideró este EAS no relacionado a la vacuna). El segundo caso fue una mujer de 42 años hospitalizada 3 días por sospecha de dengue (152 días luego de la tercera dosis de CYD-TDV, no se pudo confirmar la etiología). Todos los demás EAS fueron evaluados y definidos como no relacionados con la vacunación.

En la rama intervención, las tasas de seropositividad y anticuerpos neutralizantes para dengue aumentaron para los cuatro serotipos de dengue en todos los grupos etarios luego de las tres dosis de vacuna. Luego de la tercera dosis, 66,5% de los participantes fueron seropositivos para los 4 serotipos y 87,2% para ≥ 3 serotipos. Los resultados de esta investigación apoyan el desarrollo de la vacuna CYD-TDV. En una población predominantemente naive para dengue, tres dosis de vacuna generaron respuesta inmune con un perfil adecuado de seguridad.

Lanata CF, et al (25)

Estudio aleatorizado, controlado con placebo, ciego, realizado en un área endémica para dengue, se evaluó la seguridad e inmunogenicidad de vacuna recombinante, vivo, atenuado, tetravalente para dengue (CYD-TDV). Los participantes presentaban niveles variables de inmunidad previa a la fiebre amarilla, debido a la vacunación de 1-7 años antes. 199 niños recibieron 3 inyecciones de CYD-TDV (meses 0, 6 y 12) y 99 recibieron placebo (meses 0 y 6) o vacuna antineumocócica polisacárida (mes 12). Un mes después de la tercera vacunación contra el dengue, los niveles de anticuerpos neutralizantes específico de cada serotipo presentaron un aumento de 10-20 veces desde valores basales y un 94% de los participantes de la rama vacuna CYD-TDV fueron seropositivos a los cuatro serotipos (frente al 39% en el grupo de control). No hubo eventos adversos serios relacionados con la vacuna. El perfil de reactogenicidad observado fue consistente con los estudios de fase I, con dolor de sitio de inyección de grado 1-2, cefalea, malestar y fiebre notificados con mayor frecuencia y sin aumento después de las vacunaciones posteriores. Se observaron casos de dengue confirmados virológicamente después de completar las 3 dosis: 1 en el grupo CYD-TDV (N = 199) y 3 en el grupo control (N = 99). Un régimen de 3 dosis de CYD-TDV tuvo un buen perfil de seguridad en niños de 2 a 11 años con antecedentes de vacunación con FA y provocó respuestas robustas de anticuerpos que se equilibraron para los cuatro serotipos.

Capeding RZ, et al (26)

Estudio de fase I, aleatorizado, controlado y ciego en Filipinas. Los grupos de participantes de 2-5, 6-11, 12-17 y 18-45 años recibieron tres vacunas TDV a los meses 0, 3.5 y 12 (TDV-TDV-TDV) o vacunación tifoidea (TyV) al mes 0 y TDV a los meses 3.5 y 12 (grupo TyV-TDV-TDV) y se siguieron por seguridad (incluida la seguridad biológica y la viremia del virus de la vacuna) e inmunogenicidad. No se informaron eventos adversos serios relacionados con la vacuna ni tendencias

significativas en los parámetros de laboratorio. Dolor en el sitio de inyección, dolor de cabeza, malestar, mialgia, fiebre y astenia fueron los eventos adversos más frecuentemente reportados con intensidad leve a moderada y transitorios. La reactogenicidad no aumentó con las vacunaciones sucesivas y no fue mayor en los niños que en los adolescentes. Se detectaron niveles bajos de viremia de virus vaccinal en ambos grupos después de cada vacunación con TDV. Después de tres vacunas TDV, las tasas de seropositividad frente a los serotipos 1-4 fueron: 91%, 100%, 96%, 100%, respectivamente, en niños de 2 a 5 años; 88%, 96%, 96%, 92% en niños de 6-11 años; 88%, 83%, 92%, 96% en adolescentes, y 100% para todos los serotipos en adultos. Se observó una respuesta similar después de dos dosis para el grupo TyV - TDV - TDV. El perfil de seguridad de TDV en una población endémica de flavivirus fue consistente con los informes previos de poblaciones de naïve con flavivirus. Un régimen de vacuna de tres vacunas TDV administradas durante un año, o de dos vacunas TDV administradas con más de 8 meses de separación, dio como resultado una respuesta de anticuerpos equilibrada a los cuatro serotipos de Dengue en esta población expuesta a flavivirus.

Poo J, et al (27)

Estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado y observado en la ciudad de Méjico, en niños de 2 a 5 años, de 6 a 11 años y de 12 a 17 años (36 niños por grupo de edad) y adultos (n = 18) menores de 45 años de edad. Los participantes recibieron 3 dosis de TDV a los meses 0, 3.5 y 12 (TDV-TDV-TDV) o 1 dosis de vacuna contra la fiebre amarilla (YF) al mes 0 y 2 inyecciones de TDV a los meses 3,5 Y 12 (YF - TDV - TDV). Se documentaron eventos adversos y seguridad biológica (bioquímica y hematología). Se midieron los títulos de anticuerpos de neutralizantes frente a los virus presentes en TDV 28 días después de la vacunación. La seropositividad se definió como títulos de anticuerpos ≥ 10 1 / dil.

No se observaron eventos adversos graves relacionados con la vacuna. Tampoco hubo eventos adversos clínicos significativos ni alteraciones clínicamente significativas en controles de laboratorio. La reactogenicidad no aumentó con las sucesivas dosis de TDV. Dolor en el lugar de inyección leve a moderado, cefalea, mialgia y malestar fueron los eventos adversos más reportados (14% -40% después de cada vacunación). Después de 3 vacunas de TDV, la tasa de seropositividad contra cada serotipo de dengue estaba en el rango de 77% a 92%, en comparación con 85% a 94% después de completar el régimen de YF-TDV-TDV. De los participantes de 2 a 11 años de edad, el 95% eran seropositivos frente a ≥ 3 serotipos después de 3 vacunaciones.

Un régimen de TDV de 3 dosis tuvo un perfil de seguridad favorable en niños y adultos y provocó respuestas de anticuerpos neutralizantes contra los 4 serotipos. Estos hallazgos apoyan el desarrollo continuo de esta vacuna.

Morrison D, et al(28)

Estudio clínico aleatorizado, Fase I realizado en Springfield, Missouri para describir perfil de seguridad e inmunogenicidad de la vacuna TDV en adultos sanos de 18 a 45 años. Se realizó aleatorización en dos grupos. El grupo 1 recibió 3 dosis de TDV en los meses 0, 4 y 12 a 15; el grupo 2 recibió solución salina placebo en el mes 0 y luego 2 dosis de TDV en meses 4 y 12-15. El seguimiento consistió en examen físico los días de vacunación y 28 días luego de cada dosis. Los participantes registraron eventos adversos (EA) solicitados locales durante 7 días y sistémicos durante 14 días posvacunación. También se registraron EA no solicitados durante 28 días luego de cada dosis. Se tomaron muestras de sangre basal para

hemograma y química. Se repitieron extracciones en los días 4, 8, 12, 16, y 28 luego de la primera y segunda dosis y 8 y 28 días luego de la tercera dosis.

Se reclutaron 66 participantes, 33 en cada rama de estudio. Todos los participantes del grupo 1 seroconvirtieron contra los 4 serotipos de dengue. En el grupo 2, un 92% de los participantes presentaron seroconversión para los cuatro serotipos. Se detectaron bajos niveles de viremia, principalmente del serotipo 4.

No se registraron eventos adversos serios relacionados a la vacuna. Los eventos adversos sistémicos solicitados más frecuentes fueron cefalea, malestar y mialgia. Luego de la primera dosis de vacuna TDV: los eventos adversos solicitados locales (dolor) y sistémicos (astenia, mialgia) ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo vacuna, comparado con el grupo placebo; Dos participantes del grupo vacuna presentaron aumento de creatinina fosfo-quinasa (CPK) 8 y 28 días luego de la vacunación respectivamente. En el grupo placebo también hubo dos casos de aumento de CPK en el día 12. Los cuatro participantes con aumento de CPK resolvieron en una semana y no presentaron síntomas clínicos; dos participantes del grupo control presentaron en la segunda dosis (primera dosis de TDV) fiebre alta mayor a 39,1 que se resolvió en 1 a 3 días. La alteración más frecuente luego de la primera dosis de TDV fue una disminución transitoria de glóbulos blancos, una semana luego de la aplicación de la vacuna, sin síntomas clínicos asociados.

Eventos adversos	Primera dosis		Segunda dosis		Tercera dosis	
	Grupo 1 TDV 1° dosis N (%)	Grupo 2 Placebo N (%)	Grupo 1 TDV 2° dosis N (%)	Grupo 2 TDV 1° dosis N (%)	Grupo 1 TDV 3° dosis N (%)	Grupo 2 TDV 2° dosis N (%)
Cefalea	19 (57,6)	16 (48,5)	17 (56,7)	8 (24,2)	6 (26,1)	9 (34,6)
Eritema local	1 (3,0)	3 (9,1)	4 (13,3)	1 (3,0)	0 (0)	0 (0)
Dolor local	6 (18,2)	2 (6,1)	10 (33,3)	8 (24,2)	2 (8,7)	6 (23,1)
Edema local	0 (0)	0 (0)	2 (6,7)	1 (3,0)	2 (8,7)	0 (0)
Malestar	11 (33,3)	9 (27,3)	9 (30)	3 (9,1)	1 (4,3)	4 (15,4)
Mialgia	10 (30,3)	5 (15,2)	7 (23,3)	6 (18,2)	3 (13,0)	3 (11,5)
Disminución neutrófilos	3 (9,1)	0 (0)	1 (3,3)	2 (6,1)	0 (0)	0 (0)
Fiebre	6 (18,2)	4 (12,1)	6 (20)	9 (27,3)	4 (17,4)	8 (30,8)
Astenia	9 (27,3)	5 (15,2)	5 (16,7)	1 (3,0)	1 (4,3)	0 (0)

Este estudio Fase I en 66 individuos previamente negativos para Dengue mostró seroconversión luego de 3 dosis de vacuna en el 100% de los participantes para los 4 serotipos virales. Presentó un adecuado perfil de seguridad.

También se evaluaron 2 meta-análisis que se detallan a continuación:

Piassi Godoi, I et al (29)

Es una revisión sistemática con meta-análisis cuyo objetivo es la medición de eficacia y seguridad de la vacuna CYD-TDV, sus resultados de inmunogenicidad y la revisión de las indicaciones de la vacuna. Incluyeron estudios Fase II y III aleatorizados de la vacuna de Sanofi-Pasteur que midieran eficacia, Programa ETS – ANMAT Vacuna tetravalente Dengue

inmunogenicidad y seguridad de la vacuna en niños, adolescentes y adultos. Excluyeron estudios Fase I y aquellos que no tuvieran resultados de interés. La población objetivo de esta investigación fue individuos en regiones endémicas para dengue independiente de la edad. También excluyeron un estudio Fase IIb por diferencias de poblaciones que dificultaban el análisis.

Se incluyeron para estudio 6 investigaciones Fase II (17, 20, 22-25) y 3 publicaciones Fase III (15, 16, 21). También incluyeron un estudio en proceso Fase II.

Un total de 34.631 individuos participaron en los estudios incluidos (N= 23.193 CYD-TDV; N=11.438 Control). Los participantes se aleatorizaron 2:1, 3:1 y 4:1 en diferentes estudios. El esquema de vacunación fue de tres dosis en los meses 0, 6 y 12. Los grupos control fueron de placebo (una o dos dosis) u otras vacunas (por ejemplo: vacuna para neumococo polisacárida, vacuna para rabia) (una o dos dosis).

Todos los estudios Fase III fueron controlados con placebo. Los estudios Fase II evaluaron niños, adolescentes y adultos (2-45 años de edad), mientras que los estudios Fase III fueron realizados en niños y adolescentes (2-17 años). Seis por ciento de los participantes no completaron la vacunación CYD-TDV en los estudios Fase II. Dos estudios Fase III reportaron pérdidas de seguimiento (0,8% en el grupo CYD-TDV). La razón principal para pérdidas de seguimiento fue retiro voluntario no relacionado a eventos adversos. La vacuna se aprobó para individuos de 9 a 45 años y de 9-60 años en diferentes países.

Incluyeron un estudio en proceso Fase II aleatorizado y controlado que evalúa CYD en Singapur con 90 voluntarios (18 a 45 años).

Resultados de eficacia: el análisis integrado de 27.355 personas-año mostró un riesgo global de 0,41 (IC95% 0,35 a 0,48; $I^2=0\%$; $p=0,52$). La eficacia global 28 días luego de la tercera dosis y por 13 meses fue de 59% (análisis por protocolo).

En el análisis por intención de tratar reveló una eficacia global de 60% (RR= 0,40; IC95% 0,31 a 0,51; $I^2=79\%$; $p=0,003$). El análisis de eficacia por serotipo mostró la mayor eficacia para DEN4 y menor para DEN 2.

La eficacia de la vacuna en pacientes previamente seropositivos para Dengue fue 78% (RR= 0,22; IC95% 0,14 a 0,35; $I^2=0\%$; $p=0,36$). Para pacientes seronegativos al ingreso la efectividad no fue estadísticamente significativa (RR= 0,62; IC95%: 0,37 a 1,03; $I^2=0\%$; $p=0,82$).

Respecto de seguridad, las reacciones en sitio de inyección con CYD-TDV fueron eritema (RR=0,55; IC95% 0,34 a 0,89; $I^2=70\%$; $p=0,005$) y edema (RR=0,33; IC95% 0,17 a 0,64; $I^2=67\%$; $p=0,009$). No se encontraron diferencias entre CYD-TDV y control para dolor, fiebre, malestar, cefalea, mialgia y astenia. Los eventos adversos serios ocurrieron más frecuentemente en el grupo control comparado con CYD-TDV.

Concluyen que esta revisión sistemática resume los resultados de estudios de alta calidad y demuestra la seguridad de la vacuna CYD-TDV Dengvaxia^{NR}, con una eficacia de 60% en voluntarios menores a 16 años de edad y por análisis de inmunogenicidad en adultos esperan eficacia satisfactoria en esta población.

da Costa VG, et al(30)

El estudio consiste en una revisión sistemática y meta-análisis que incluyó 7 investigaciones, con un total de 6.678 pacientes.

Respecto de seguridad de la vacuna el 5,47% (251/4.586) de participantes en el grupo de CYD-TDV no completaron el estudio, mientras que en el grupo control fue un 5,6% (117/2.092). En la rama CYD-TDV el retiro de los participantes fue

voluntario (58,2%), no relacionado con eventos adversos, y por no adherencia al protocolo (25%).

En la siguiente tabla se resumen los eventos adversos registrados en los estudios.

	N° est.	CYD-TDV		Control		RR (IC95%)	I ² (%)	p
		n/N	%	n/N	%			
EA solicitado local:								
Dolor	7	1316/2605	50,5	628/1039	60,4	0,83 (0,79-0,89)	89,5	0,00
Eritema	6	199/1889	10,5	107/739	14,5	0,66 (0,54-0,81)	59	0,03
Edema	6	144/2389	6	73/739	9,9	0,64 (0,49-0,83)	78	0,00
EA sistémicos:								
Fiebre	5	276/1709	16,1	79/692	11	1,51 (1,20-1,90)	0	0,84
Cefalea	6	795/1907	41,2	254/756	33,4	1,19 (1,07-1,33)	46	0,09
Malestar	6	734/1906	38,5	215/739	29	1,25 (1,10-1,42)	12,8	0,33
Mialgia	5	630/1707	37	237/678	35	1,02 (0,90-1,14)	0	0,44
EA Serios	7	385/4583	8,4	218/2090	10,4	0,84 (0,72-0,98)	28,7	0,21
EA no Solicitado	7	1053/2614	40	467/1271	36,7	1,09 (1,00-1,18)	72	0,00
Reacción alérgica no Solicitada	3	29/518	5,6	9/215	4,2	0,95 (0,46-2,00)	0	0,42

En la tabla se presentan los eventos adversos (EA) que se detallan:

Solicitados locales, hasta 7 días luego de la aplicación de la vacuna.

Solicitados sistémicos, hasta 28 días luego de la aplicación de la vacuna.

EA no solicitados, hasta 28 días luego de la aplicación de la vacuna.

Reacciones alérgicas no solicitadas y EA serios registrados durante toda la duración del estudio.

Los síntomas de fiebre, cefalea, mialgia fueron más frecuentes en el grupo vacunado. Sin embargo, no hubo significancia estadística.

Respecto de la eficacia clínica de la vacuna se presenta un forest plot con un RR global de 0.41 (IC95% 0,2 a 0,85, I²=30,9%, p=0,2), con una eficacia de la vacuna de 59% (IC95% 15 a 80) para la prevención de infecciones por Dengue comparado con placebo.

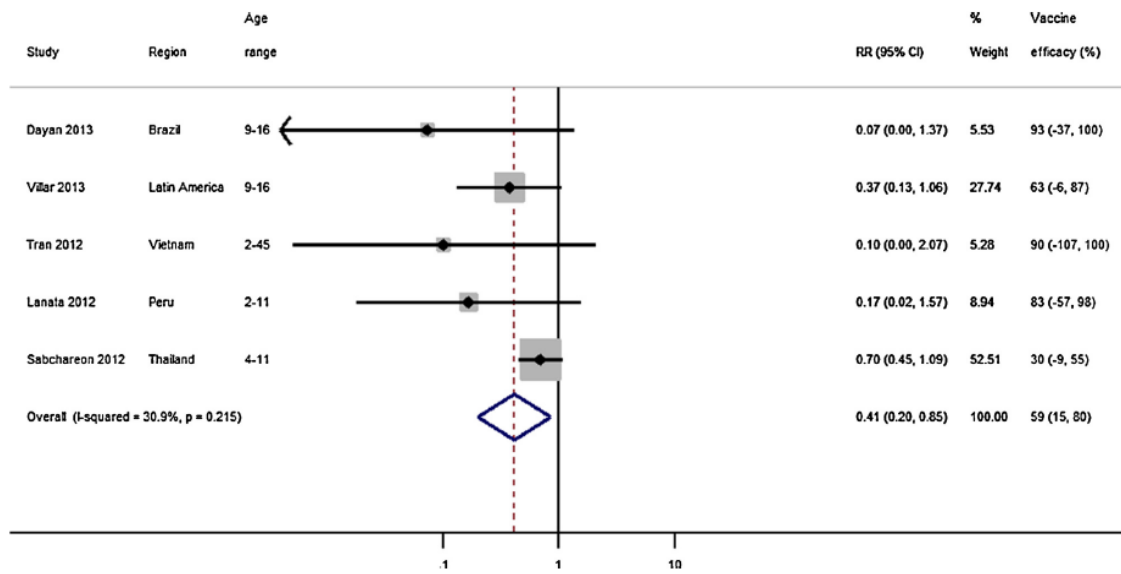


Fig. 3. Forest plot of CYD-TDV efficacy in dengue disease. The diamond represents the pooled estimate with a 95% CI.

Concluyen que el meta-análisis demostró que la vacuna CYD-TDV es segura, porque a pesar de que hubo EA serios, estos no estuvieron relacionados con la administración de la vacuna. También concluyen que la vacuna genera respuesta inmune balanceada contra los cuatro serotipos virales.

DISCUSIÓN

La Organización Mundial de la Salud estipuló el objetivo de reducir la mortalidad de la enfermedad por Dengue un 50% para el año 2020. Para lograr este objetivo, una vacuna contra Dengue constituye un recurso muy valioso.

Dengvaxia^{NR} es la primera y, actualmente única, vacuna aprobada para Dengue en 16 países, incluida la Argentina.

Los resultados de los estudios Fase III y IIb realizados en países endémicos para Dengue, mostraron una eficacia de la vacuna en sujetos mayores de 9 años para la prevención de los casos de dengue virológicamente confirmados, independiente del serotipo de 65,6%. Se encontró una eficacia diferencial entre seropositivos y seronegativos: 81,9% (95% IC 67,2%–90,0%) vs 52,5% (95% IC 5,9%–76,1%) respectivamente. En mayores de 9 años, la eficacia fue de 80,8% y 93,2% para hospitalización y dengue grave respectivamente. En otras palabras, la vacuna contra el dengue demostró en estudios realizados en población con elevada seroprevalencia para dicha enfermedad, que podría evitar dos tercios de los casos de dengue causados por los cuatro serotipos del dengue. En los mencionados estudios de eficacia a gran escala realizados en 10 países endémicos de América Latina y Asia, la vacuna contra el dengue también previno 8 de cada 10 hospitalizaciones causadas por dengue y el 93% de los casos graves de dengue, como la forma hemorrágica mortal de la enfermedad, durante el período de seguimiento de 25 meses.

Los datos de eficacia deben ser analizados considerando el contexto epidemiológico local de cada región, dada la gran diferencia de eficacia vaccinal según el estado inmunológico previo de los individuos vacunados. En este sentido, es importante considerar que, según el Ministerio de Salud de la Nación, Argentina no constituye un país endémico para Dengue. Por lo tanto la eficacia esperada de la vacuna debería ser analizada teniendo en cuenta los valores reportados de eficacia en seronegativos que es del 52,5% pero cuyo IC 95% inicia en 5,9%. Las recomendaciones de la OMS para indicación de la vacuna en distintas regiones enfatiza la necesidad de contar con datos epidemiológicos a nivel nacional y local. Según la OMS la vacuna estaría recomendada en regiones con una seroprevalencia para Dengue mayor al 70%. Las regiones con una seroprevalencia de 50-70% para Dengue podrían ser consideradas para implementación de la vacuna pero se esperaría una eficacia inferior. La implementación de la vacuna no está recomendada por la OMS en regiones con seroprevalencia menor a 50%.

Respecto a la seguridad de la vacuna, la misma es bien tolerada. En las publicaciones analizadas se describen cinco episodios de eventos adversos serios relacionados con la vacunación: un caso de encefalomiелitis aguda diseminada, sin aislamiento viral en sangre ni líquido cefalorraquídeo, presentó recuperación sin secuelas; una crisis asmática moderada 16 hs post vacunación de la primera dosis; un caso de urticaria alérgica 4 hs luego de la segunda dosis; un caso de polineuropatía periférica y meningitis viral 3 días luego de la primera dosis de vacuna (no hubo detección de virus vaccinal en las muestras del paciente); un participante presentó convulsiones 18 hs luego de la primer dosis de vacuna (no hubo detección de virus vaccinal en las muestras del paciente). Se registraron eventos adversos solicitados locales y sistémicos en subgrupos de pacientes que registraban determinados síntomas y signos pos vacunación. Los eventos adversos solicitados locales y sistémicos se presentaron con frecuencias similares en los grupos que recibieron vacuna y placebo. En los participantes que recibieron vacuna CYD-TDV la frecuencia de eventos adversos solicitados locales, fue: dolor entre Programa ETS – ANMAT Vacuna tetravalente Dengue

30,9% y 69,3% de los participantes en diferentes publicaciones; eritema 2,8% a 46,7%; y edema 2% a 38,7%. Respecto de los eventos adversos sistémicos: cefalea se presentó en 35% a 57%; malestar entre 24,5% a 33%; mialgia 20% a 31%; astenia 13% a 35%. No se registran casos de reacciones anafilácticas pos vacunación.

Considerando la particular historia natural de la enfermedad por Dengue y el rol de la inmunidad previa en la patogenia del dengue severo y hemorrágico, es fundamental evaluar datos de seguimiento de los pacientes vacunados a largo plazo. Se revisó en la presente ETS una publicación que reporta el seguimiento de 3er año de pacientes de estudios Fase III y 3er y 4to año de estudio Fase IIb. En dicho estudio, durante el tercer año de seguimiento post primera dosis se reporta un aumento en el riesgo de hospitalización por dengue en participantes entre 2 a 5 años en el grupo vacunado versus el grupo control, (RR 7,5 95% IC 1,2%-313,8%). Durante los años 4 y 5 el riesgo ha disminuido a 1,4 (95% IC 0,6-4,0) y a 1,5 (95% IC 0,3-15,2), respectivamente.

Este mayor riesgo de enfermedad severa por dengue en niños vacunados se podría hipotetizar por la mayor prevalencia de niños sin inmunidad previa para dengue al momento de ser vacunados en ese grupo etario. En estos niños la subsecuente primera infección con el virus wild type (que habitualmente es menos severa) podría haber ocurrido en un contexto inmunológico inducido por la vacunación que sería más análogo a una infección secundaria. Justamente, esta posibilidad es la que alerta sobre el uso de la vacuna en individuos seronegativos. Otra hipótesis respecto al mayor riesgo de dengue severo en niños vacunados entre 2 y 5 años es que podría asociarse con su edad al momento de vacunación. Niños menores podrían tener un sistema inmune parcialmente inmaduro y sistema vascular menos desarrollado, lo que podría explicar la presentación más grave de la enfermedad.

El seguimiento a largo plazo en niños mayores de 9 años informa una eficacia para prevención de hospitalización por dengue de 80,8 (IC 95% 70,1 a 87,7); para dengue severo internado 93,2 (IC95% 77,3 a 98,0) y para dengue hemorrágico internado de 92,9 (IC95% 76,1 a 97,9).

No ha sido estudiada la vacunación de mujeres en edad fértil y dada la falta de evidencia respecto del rol de los anticuerpos post vaccinales conferidos por vía transplacentaria en el producto de la concepción, está pendiente determinar el cuidado en la vacunación de esta población.

CONCLUSION

Se analizó la evidencia disponible de la vacuna para Dengue Dengvaxia^{NR} desarrollada por laboratorios Sanofi Pasteur y recientemente aprobada en la Argentina por ANMAT.

Los estudios de eficacia de la vacuna fueron realizados en poblaciones endémicas para Dengue. Argentina no es un país endémico para Dengue. Los resultados de eficacia en mayores de 9 años para la prevención de los casos de dengue virológicamente confirmados independiente del serotipo son de 65,6%. Se encontró una eficacia diferencial entre seropositivos y seronegativos: 81,9% (95% IC 67,2% a 90,0%) vs 52,5% (95% IC 5,9% a 76,1%) respectivamente. En mayores de 9 años, la eficacia fue de 80,8% y 93,2% para hospitalización y dengue grave respectivamente.

La vacuna demostró seguridad aceptable.

Se alerta respecto de aumento de internaciones por dengue en niños de 2 a 5 años vacunados en el tercer año de seguimiento. Queda por aclarar si este mayor riesgo de internación está conferido por la edad al momento de vacunación, posiblemente relacionado con un sistema inmune inmaduro, o si la vacuna en niños con menor prevalencia de inmunidad previa para dengue generó un contexto inmunológico que ante la primoinfección por virus wild type causó una enfermedad aumentada (funcionando como una segunda infección con mayor riesgo de presentación severa).

La vacuna, con la evidencia disponible, demostró ser segura y efectiva en población mayor de 9 años con inmunidad previa para Dengue. En dicha población, redujo notablemente el riesgo de internación y enfermedad severa para Dengue.

Faltan estudios de seroprevalencia para Dengue en nuestro país para determinar la existencia de regiones candidatas a recibir la presente vacuna.

Dengvaxia^{NR} podría constituir una herramienta útil para prevención de enfermedad grave por Dengue en pacientes sanos, mayores de 9 años, con antecedente de primo infección por dicho virus.

Recomendaciones

La vacuna ha demostrado ser segura y efectiva en población mayor de 9 años con inmunidad previa para Dengue. Los estudios analizados demuestran que es una vacuna eficaz para prevención de segundas infecciones por Dengue y prevención de severidad en dichas infecciones. En zonas geográficas con baja seroprevalencia para Dengue, su uso debería ser una indicación médica personalizada.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no han declarado ningún conflicto de intereses real o potencial para la elaboración del presente documento y han respondido negativamente a todos y cada uno de los siguientes puntos:

- a) *En los últimos 5 años, he recibido financiamiento desde o he prestado servicios a alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico (reembolso por conferencias, presentaciones, clases, consultoría, financiamiento de investigaciones).*
- b) *Estoy en posesión de acciones de alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico.*
- c) *Actué o actúo como perito judicial en alguna causa relacionada con los resultados de este informe técnico.*
- d) *Tengo alguna convicción personal relacionada al tema de este informe técnico que podría influenciar los resultados.*
- e) *Participo en algún grupo de interés que pueda influenciar los resultados de este informe técnico.*
- f) *Tengo sentimientos de antipatía, rivalidad o amigables en relación a alguna persona cuyos intereses podrían verse afectados por los resultados de este informe técnico.*

BIBLIOGRAFÍA

1. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 2013;496(7446):504-7.
2. Cucunawangsih, Lugito NPH. Trends of Dengue Disease Epidemiology. *Virology (Auckl)*. 2017;8:1178122X17695836.
3. Dengue: Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control: New Edition. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Geneva 2009.
4. Argentina MdSdIN. In: ANMAT, editor. <http://www.anmat.gov.ar2017>.
5. Halstead SB. Controversies in dengue pathogenesis. *Paediatr Int Child Health*. 2012;32 Suppl 1:5-9.
6. Ubol S, Halstead SB. How innate immune mechanisms contribute to antibody-enhanced viral infections. *Clin Vaccine Immunol*. 2010;17(12):1829-35.
7. World Health O. Dengue vaccine: WHO position paper, July 2016 - recommendations. *Vaccine*. 2017;35(9):1200-1.
8. Deseda C. <http://www.slpe.org>: Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica.
9. Halstead SB. Etiologies of the experimental dengues of Siler and Simmons. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 1974;23(5):974-82.
10. Halstead SB, Nimmannitya S, Cohen SN. Observations related to pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. IV. Relation of disease severity to antibody response and virus recovered. *Yale J Biol Med*. 1970;42(5):311-28.
11. Guzman MG, Kouri G, Valdes L, Bravo J, Alvarez M, Vazques S, et al. Epidemiologic studies on Dengue in Santiago de Cuba, 1997. *Am J Epidemiol*. 2000;152(9):793-9; discussion 804.
12. Sangkawibha N, Rojanasuphot S, Ahandrik S, Viriyapongse S, Jatanasen S, Salitul V, et al. Risk factors in dengue shock syndrome: a prospective epidemiologic study in Rayong, Thailand. I. The 1980 outbreak. *Am J Epidemiol*. 1984;120(5):653-69.
13. Halstead SB. Antibody, macrophages, dengue virus infection, shock, and hemorrhage: a pathogenetic cascade. *Rev Infect Dis*. 1989;11 Suppl 4:S830-9.
14. Halstead SB, Heinz FX, Barrett AD, Roehrig JT. Dengue virus: molecular basis of cell entry and pathogenesis, 25-27 June 2003, Vienna, Austria. *Vaccine*. 2005;23(7):849-56.
15. Villar L, Dayan GH, Arredondo-Garcia JL, Rivera DM, Cunha R, Deseda C, et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. *The New England journal of medicine*. 2015;372(2):113-23.
16. Capeding MR, Tran NH, Hadinegoro SR, Ismail HI, Chotpitayasunondh T, Chua MN, 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. *Lancet (London, England)*. 2014;384(9951):1358-65.
17. Sabchareon A, Wallace D, Sirivichayakul C, Limkittikul K, Chanthavanich P, Suvannadabba S, et al. Protective efficacy of the recombinant, live-attenuated, CYD tetravalent dengue vaccine in Thai schoolchildren: a randomised, controlled phase 2b trial. *Lancet (London, England)*. 2012;380(9853):1559-67.
18. Hadinegoro SR, Arredondo-Garcia JL, Capeding MR, Deseda C, Chotpitayasunondh T, Dietze R, et al. Efficacy and Long-Term Safety of a Dengue Vaccine in Regions of Endemic Disease. *The New England journal of medicine*. 2015;373(13):1195-206.
19. Dubey AP, Agarkhedkar S, Chhatwal J, Narayan A, Ganguly S, Wartel TA, et al. Immunogenicity and safety of a tetravalent dengue vaccine in healthy adults in India: A randomized, observer-blind, placebo-controlled phase II trial. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2016;12(2):512-8.
20. Dayan GH, Garbes P, Noriega F, Izoton de Sadovsky AD, Rodrigues PM, Giuberti C, et al. Immunogenicity and safety of a recombinant tetravalent dengue vaccine in children and

adolescents ages 9-16 years in Brazil. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2013;89(6):1058-65.

21. Hss AS, Koh MT, Tan KK, Chan LG, Zhou L, Bouckenoghe A, et al. Safety and immunogenicity of a tetravalent dengue vaccine in healthy children aged 2-11 years in Malaysia: a randomized, placebo-controlled, Phase III study. *Vaccine*. 2013;31(49):5814-21.

22. Villar LA, Rivera-Medina DM, Arredondo-Garcia JL, Boaz M, Starr-Spires L, Thakur M, et al. Safety and immunogenicity of a recombinant tetravalent dengue vaccine in 9-16 year olds: a randomized, controlled, phase II trial in Latin America. *The Pediatric infectious disease journal*. 2013;32(10):1102-9.

23. Tran NH, Luong CQ, Vu TQH, Forrat R, Lang J, Vu QD, et al. Safety and Immunogenicity of Recombinant, Live Attenuated Tetravalent Dengue Vaccine (CYD-TDV) in Healthy Vietnamese Adults and Children. *J Vaccines Vaccin*. 2012;3(7):162.

24. Leo YS, Wilder-Smith A, Archuleta S, Shek LP, Chong CY, Leong HN, et al. Immunogenicity and safety of recombinant tetravalent dengue vaccine (CYD-TDV) in individuals aged 2-45 y: Phase II randomized controlled trial in Singapore. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2012;8(9):1259-71.

25. Lanata CF, Andrade T, Gil AI, Terrones C, Valladolid O, Zambrano B, et al. Immunogenicity and safety of tetravalent dengue vaccine in 2-11 year-olds previously vaccinated against yellow fever: randomized, controlled, phase II study in Piura, Peru. *Vaccine*. 2012;30(41):5935-41.

26. Capeding RZ, Luna IA, Bomasang E, Lupisan S, Lang J, Forrat R, et al. Live-attenuated, tetravalent dengue vaccine in children, adolescents and adults in a dengue endemic country: randomized controlled phase I trial in the Philippines. *Vaccine*. 2011;29(22):3863-72.

27. Poo J, Galan F, Forrat R, Zambrano B, Lang J, Dayan G. Live-attenuated Tetravalent Dengue Vaccine in Dengue-naive Children, Adolescents, and Adults in Mexico City: Randomized Controlled Phase 1 Trial of Safety and Immunogenicity. *The Pediatric infectious disease journal*. 2011;30(1):e9-17.

28. Morrison D, Legg TJ, Billings CW, Forrat R, Yoksan S, Lang J. A novel tetravalent dengue vaccine is well tolerated and immunogenic against all 4 serotypes in flavivirus-naive adults. *J Infect Dis*. 2010;201(3):370-7.

29. Godoi IP, Lemos LL, de Araujo VE, Bonoto BC, Godman B, Guerra Junior AA. CYD-TDV dengue vaccine: systematic review and meta-analysis of efficacy, immunogenicity and safety. *J Comp Eff Res*. 2017;6(2):165-80.

30. da Costa VG, Marques-Silva AC, Floriano VG, Moreli ML. Safety, immunogenicity and efficacy of a recombinant tetravalent dengue vaccine: a meta-analysis of randomized trials. *Vaccine*. 2014;32(39):4885-92.