



## DENGUE

El virus del dengue es un virus de ARN perteneciente al género *Flavivirus* y transmitido por mosquitos *Aedes*.

Se conocen cuatro serotipos del virus del dengue antigénicamente distintos (DENV), DENV-1 a DENV-4.

La incidencia del dengue ha aumentado sustancialmente en las últimas décadas. Se estima que anualmente ocurren casi 400 millones de infecciones, aunque la mayoría son leves y asintomáticas. El dengue no se limita a regiones endémicas y es la infección más frecuente diagnosticada en viajeros que regresan de los trópicos. La reciente pandemia de COVID-19 provocó un aumento de las hospitalizaciones y muertes por dengue en 2021 y 2022 en muchos países de Asia.

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.

En Argentina, según datos publicados en el último Boletín Epidemiológico Nacional, hasta la semana epidemiológica 15 de 2023, es decir hasta el 15 de abril, se notificaron en el país 56.324 casos de dengue, de los cuales 51.634 adquirieron la infección en la Argentina. Al momento, la circulación de este virus se ha identificado en 15 jurisdicciones correspondientes a cuatro regiones: Región Centro (Buenos Aires; Ciudad Autónoma de Buenos Aires; Córdoba; Entre Ríos; Santa Fe); región Cuyo: San Luis; región NEA (Corrientes; Formosa; Chaco) y región NOA (Catamarca; Jujuy; La Rioja; Salta; Santiago del Estero y Tucumán).

Los casos acumulados registrados hasta el momento en la presente temporada están por encima de lo registrado para la misma semana en los años previos (60% más que en 2016 y 70% más que en 2020 para la misma semana).

Además, presentan una distribución territorial amplia con un mayor número de casos en las regiones del NOA y centro, predominado la circulación de DEN-2 y, en menor medida, DEN-1. Esto es una importante diferencia respecto de otros años en que predominó el DEN-1.

La infección por DENV puede dar lugar a una amplia gama de manifestaciones, desde asintomáticas hasta enfermedades graves, que incluyen el shock circulatorio por dengue, hemorragia interna y disfunción orgánica. Varios factores pueden aumentar el riesgo de enfermedad grave, como el serotipo, la edad y ciertas



comorbilidades. Además, la infección secundaria con un serotipo distinto del DENV puede aumentar el riesgo de dengue grave debido a un fenómeno conocido como enfermedad amplificada por anticuerpos (ADE).

Actualmente, no existe un medicamento contra el dengue autorizado y el tratamiento se basa en la terapia de fluidos de apoyo. Las medidas para el control y la supresión de vectores (como la reducción de la abundancia de recipientes de agua que pueden constituir criaderos de mosquitos *Aedes*, el uso de insecticidas o mallas/mosquiteros, o la prevención de picaduras/transmisión) no son suficientes para prevenir de manera sostenible los brotes.

## VACUNAS CONTRA EL DENGUE LICENCIADAS ACTUALMENTE

Dos vacunas contra el dengue, CYD-TDV (Dengvaxia, del laboratorio Sanofi Pasteur) y TAK-003 (Qdenga, del laboratorio Takeda) están actualmente autorizadas para su uso en varios países del mundo. Ambas son vacunas vivas atenuadas tetravalentes.

Qdenga (TAK-003) se construye de manera similar, a partir del virus del dengue serotipo 2, que ofrece la 'estructura' genética para los cuatro virus de la vacuna.

TAK-003 recibió su primera aprobación en agosto de 2022 en Indonesia, seguida por la Unión Europea en diciembre de 2022 y el Reino Unido en enero de 2023 y recientemente por ANVISA. Fue aprobada por ANMAT el 26 de abril a partir de los 4 años de edad. (Tabla 1)

Dengvaxia (CYD-TDV) se basa en el esqueleto del virus de la fiebre amarilla en el que los genes de la pre membrana y la cubierta se han reemplazado con genes homólogos de los 4 serotipos de DENV.

CYD-TDV se aprobó por primera vez para su uso en México, en diciembre de 2015, y se introdujo inicialmente en programas públicos de inmunización en Filipinas y Brasil.

Paraguay, es considerado un país con alta endemicidad e inició la vacunación contra dengue con Dengvaxia en enero del 2020, a personas de 9 a 45 años, que hayan tenido Dengue con absoluta certeza (certificada por laboratorio) con un esquema de tres dosis.

Actualmente, CYD-TDV está aprobado en  $\geq 20$  países en todo el mundo para su uso en personas con infección previa por DENV confirmada por laboratorio y de 9 a 45 años de edad, aunque el grupo de edad objetivo puede variar según el país de 6 a 60 años. Por ejemplo, la Agencia Europea del Medicamento lo recomienda para



personas de 6 a 45 años, mientras que en Estados Unidos solo está autorizado para niños y adolescentes de 9 a 16 años (tabla 1).

Tabla 1. Estado de aprobación e indicación para CYD-TDV y TAK-003

	Dengvaxia (CYD-TDV)	(Qdenga) TAK-003
Países	≥ 20 países en Asia, América del Norte y del Sur, Unión Europea	Indonesia, países de la UE, ANVISA, Reino Unido, ANMAT
Régimen de dosificación	Dosis de 0,5 ml; Esquema de 3 dosis (6 meses de diferencia)	Dosis de 0,5 ml; Esquema de 2 dosis (con 3 meses de diferencia)
Indicación	Prevención del dengue en personas de 9 a 45* años de edad con infección previa por dengue confirmada por laboratorio y que viven en áreas endémicas	Prevención del dengue en personas a partir de los 4 años (Unión Europea, ANMAT) o a partir de los 6 años (Indonesia)

UE, Unión Europea.

\*El grupo de edad objetivo varía según el país.



## DATOS DE ENSAYOS CLÍNICOS SOBRE LA VACUNA LICENCIADA CONTRA EL DENGUE

La vacuna TAK-003 fue autorizada en base a los datos acumulados de los ensayos fundamentales de fase 3.

### **Vacuna Qdenga (TAK-003)**

La eficacia de TAK-003 se evaluó en el ensayo TIDES realizado en Brasil, Colombia, República Dominicana, Nicaragua, Panamá, Filipinas, Sri Lanka y Tailandia en niños y adolescentes de 4 a 16 años.

La eficacia vacunal general fue del 80,2 % (IC del 95 %: 73,3, 85,3) desde los 30 días hasta los 12 meses después de la dosis 2. Datos a largo plazo de hasta 4,5 años de seguimiento, muestran una VE sostenida frente a hospitalización por dengue virológicamente confirmado (DVC) (84,1%) y DVC sintomática (61,2%) en general, independientemente del estado serológico al inicio. Los estudios muestran variabilidad en la eficacia por serotipo DENV y una tendencia a estimaciones algo más bajas en participantes inicialmente seronegativos frente a seropositivos. VE contra DENV-4 sigue sin ser concluyente debido a un número insuficiente de casos para el análisis estadístico.

No hubo evidencia clara del fenómeno denominado amplificación de la infección dependiente de anticuerpos, ADE, por su siglas en inglés y ninguna conclusión respaldada estadísticamente de un mayor riesgo de hospitalización después de la vacunación con TAK003 hasta 4,5 años después de completar el programa de vacunación. Siendo los efectos adversos más frecuentes dolor y eritema en el sitio de aplicación, cefalea, mialgia, malestar general, astenia y fiebre

No se identificaron riesgos de seguridad importantes durante el desarrollo clínico de TAK-003. Los eventos adversos más frecuentes observados después de la administración de TAK-003 fueron dolor en el lugar de la inyección (50 %), dolor de cabeza (35 %), mialgia (31 %), eritema en el lugar de la inyección (27 %), malestar general (24 %), astenia (20%) y fiebre (11%).

**Indicación:** Prevención del dengue causado por cualquier serotipo de DENV en individuos de  $\geq 4$  años de edad, independientemente de la exposición previa al dengue.

**Modo de administración:** Uso subcutáneo.



Ministerio de Salud  
Argentina

**Esquema de dosis:** Dos dosis (0 y 3 meses).

**Presentación:** Vacuna liofilizada para la reconstitución.

### Otros datos de prueba relevantes

Ninguna de las vacunas se evaluó en la población adulta, pero la eficacia se dedujo de la eficacia clínica demostrada en niños en función de los datos puente de inmunogenicidad.

## REUNIÓN DEL GRUPO DE TRABAJO DE VACUNACIÓN CONTRA EL DENGUE

El Grupo de trabajo de expertos, se reúnen en el marco de evaluar las estrategias para la prevención y control del dengue, para analizar las diferentes vacunas aprobadas o en vías de aprobación, así como estudiar los diferentes escenarios, grupos etarios y posibles recomendaciones para la implementación de una vacuna contra esta enfermedad.

Se analizaron todas las vacunas autorizadas y en investigación. Los representantes del Instituto Butantan de Brasil y de los laboratorios Takeda y Sanofi-Pasteur presentaron una actualización de los estudios de fase III de las vacunas para dengue.

Luego de escuchar las presentaciones y realizar diversas consultas, el grupo de expertos y las autoridades sanitarias consideraron que, en base a los datos presentados, ninguna de las vacunas cumple una función de bloqueo frente a un brote de dengue, que es lo que ocurre en nuestro país.

Asimismo, consideraron que la mayor carga de enfermedad, que se traduce en sobrecarga del sistema de salud, está vinculada a las formas leves o moderadas que no requieren hospitalización. Por su parte, la tasa de mortalidad y de formas graves es baja, de modo que la incorporación de una vacuna podría pensarse para bajar la carga de enfermedad, y evitar la sobrecarga en el sistema de salud.

Finalmente, los presentes acordaron que, en enfermedades transmitidas por vectores, la vacunación no es ni debe ser la única estrategia de prevención, aun cuando pudiera contarse con vacunas eficaces, seguras y económicas. El mismo vector *Aedes aegypti* es capaz de transmitir otros virus como el Zika y el chikungunya, para los cuales aún no se cuenta con vacunas.



Ministerio de Salud  
Argentina

Por lo tanto, es necesario continuar fortaleciendo la estrategia de gestión integrada implementada en América Latina por la Organización Panamericana de la Salud (EGI-Dengue) abordando la vigilancia epidemiológica, la promoción de políticas ambientales para control del dengue, la gestión integrada del control vectorial, el cuidado del paciente, el establecimiento de una red de laboratorios virológicos, y la comunicación social para el cambio conductual.

Hasta tanto contemos con una vacuna segura, eficaz y que responda al escenario epidemiológico de la Argentina, la mejor estrategia de prevención en este momento, debe estar enfocada en la comunicación y participación de la comunidad en relación al control y la eliminación de criaderos de mosquitos y medidas de prevención de picaduras de mosquitos adultos y el empleo de métodos de aislamiento vectorial (repelentes, espirales, mosquiteros, etc.)

La reunión, coordinada por Andrea Uboldi, ex ministra de Salud de la Provincia de Santa Fe y Verónica Lucconi Grisolia de la Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles (DiCEI), contó con la participación de Ángela Gentile, jefa del departamento de Epidemiología del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez; Tomás Orduna, miembro de la Sociedad Argentina de Infectología (Sadi); Cristian Biscayart, de la Sociedad Latinoamericana de Medicina del Viajero (SLAMVI).

Por parte de la cartera sanitaria nacional estuvieron presentes Teresa Stella, directora nacional de Control de Enfermedades Transmisibles; Carlos Giovacchini, Director Nacional de Epidemiología; Florencia Bruggesser, directora de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles; Alejandra Morales, del Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas "Dr. Julio Maiztegui"; Daniel Salomón, del Instituto Nacional de Medicina Tropical; Yael Provecho, directora de Control de Enfermedades Transmitidas por Vectores; Susana Lloveras, de la Coordinación de Zoonosis; y Gabriela Elbert, Nathalia Katz, Rocio Barrios, María Jimena Aranda y María del Valle Juárez de la Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles.

Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles  
Ministerio de Salud de la Nación